

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2013

Thèse N° 164/13

**LYMPHOMES NON HODGKINIENS (LNH),
DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE
EN MÉDECINE INTERNE (ÉTUDE DE SÉRIE)
(À propos de 392 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/12/2013

PAR

Mlle. BARAKAT Lamiae

Née le 27 Mars 1981 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Lymphome non hodgkinien LNH - Epidémiologie - Facteurs de risques
Diagnostic positif - Pronostic - Traitement - Evolution

JURY

Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	PRESIDENT
Professeur d'Anatomie pathologique	
Mme. BONO WAFAA.....	RAPPORTEUR
Professeur de Médecine interne	
M. NEJJARI CHAKIB.....	JUGES
Professeur d'Epidémiologie clinique	
Mme. SQALLI HOUSSAINI NADIA.....	
Professeur agrégé de Radiologie	

ABREVIATION

aa-IPI	: Index de pronostic international ajusté à l'âge
Ac	: Anticorps
BMI	: Body mass index
BOM	: biopsie ostéomédullaire
CHOP	: cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone
CR	: complete response
CRP	: Protéine C Réactive
CSH	: cellules souches hématopoïétiques
DL	: douleur
EBV	: Epstein Barr Virus
ECG	: électrocardiogramme
EPP	: électrophorèse des protéines
FLIPI	: index pronostic international des lymphomes folliculaires
GG	: ganglionnaire
HHV	: Human Herpes Virus
HP	: Helicobacter Piloni
HTLV	: Human T cell leukemia/lymphoma
HTP	: hypertension portale
HVB	: Hépatite virus B
HVC	: Hépatite virus C
IPI	: index de pronostic international
LDH	: L-lactate Déhydrogénase
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique
LNH	: lymphome non Hodgkinien

MALT : Mucosa Associated Lymphoma Tumor
NFS : numération formule sanguine
OMS : Organisation Mondiale de Santé
ORL : oto-rhino-laryngologie
PD : progressive disease
PR : partial response
PTL : Plaquettes
R : Rituximab
RC : rémission complète
RCu : réponse complète indéterminée
RP : rémission partielle
SD : stable disease
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise
SNC : système nerveux central
TEP : Tomographie à Emission de Positrons
Tm : tumeur
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	6
RAPPEL SUR LES LNH	8
1. Définition	9
2. Epidémiologie	9
3. Etiologies et facteurs de risque	10
DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE	14
I-Diagnostic des LNH	15
1. La clinique	15
1-1-Circonstances de découverte	15
1-2-Profil de la démarche diagnostic	16
2. Confirmation du diagnostic part étude anatomopathologique	16
3. Bilan d'extension	18
4. Classification	20
4-1-Classification d'Ann Arbor	20
4-2-Index de pronostic	20
II-PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	25
1. Stratégies thérapeutiques	25
2. Description des modalités thérapeutiques	25
2-1-Chimiothérapie	25
2-2-Immunothérapie par AC monoclonaux	28
2-3-Radiothérapie	29
2-4-Greffes de CSH	29
3. Résultats	29
4. Complications du traitement	30
III-EVOLUTION et SURVEILLANCE	31
METHODES ET MALADES	35

1. Objectifs de l'étude	36
2. Malades et critères d'inclusion	36
3. Analyse	36
RESULTATS	37
ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS	73
DISCUSSION	86
RECOMMANDATIONS	93
CONCLUSION	96
RESUME	98
ANNEXES	104
BIBLIOGRAPHIE	119

INTRODUCTION

Les lymphomes non Hodgkiniens (LNH) sont des hémopathies lymphoïdes caractérisées par une infiltration à point de départ ganglionnaire ou extra-ganglionnaire par des cellules lymphoïdes malignes et monoclonales issues soit de la lignée B soit de la lignée T. Les lymphomes non Hodgkiniens (LNH) s'observent à tout âge mais surtout après 40 ans. Aucune étiologie certaine n'est reconnue à ce jour, mais plusieurs facteurs de risque favorisent la lymphomatogénèse. Les signes révélateurs des lymphomes non Hodgkiniens (LNH) sont polymorphes. Cependant, le diagnostic positif dépend de l'étude histologique. Le pronostic des lymphomes non Hodgkiniens (LNH), basé sur plusieurs éléments, permet l'élaboration de protocoles de chimiothérapies intensives et de schémas thérapeutiques adaptés en fonction du risque et de la probabilité de survie dans chacun des groupes pronostiques ainsi définis.

Notre étude concerne l'analyse d'une série de lymphomes non Hodgkiniens (LNH) ayant été pris en charge au service de Médecine Interne, au CHU HASSAN II de Fès, durant la période comprise entre 2003 et 2012. Les objectifs affichés de cette étude sont :

1. L'épidémiologie et les facteurs de risque des lymphomes non Hodgkiniens (LNH),
2. Le diagnostic positif des lymphomes non Hodgkiniens (LNH),
3. La prise en charge des lymphomes non Hodgkiniens (LNH)

RAPPEL SUR LES LNH

RAPPEL SUR LES LNH : (2-4-5-7-9-11-10-15-12-19-20-22-24-27-28)

1-DEFINITION :

Les LNH sont des hémopathies lymphoïdes caractérisées par une infiltration à point de départ ganglionnaire ou extra-ganglionnaire par des cellules lymphoïdes malignes et monoclonales issues soit de la lignée B soit de la lignée T(Annexe 4&5).

L'hétérogénéité des LNH est exprimée sur le plan :

- Histologie : destruction architecture ganglionnaire folliculaire ou diffuse
- Cytologie : prolifération de petites cellules matures ou de grandes cellules jeunes
- Immunologique : les cellules sont de type B ou T. Le phénotypage permet de déterminer le type de récepteur d'Ac.
- Site d'atteinte.

C'est pourquoi, les tableaux de LNH sont polymorphes donnant naissance à des entités différentes aux plans clinique, histologique, évolutif, pronostique et thérapeutique.

2-EPIDEMIOLOGIE :

Les LNH constituent le 5ème cancer au niveau mondial.

En France, LNH constituent 3°/° de l'ensemble des cancers et 80°/° des lymphomes avec 10800 nouveaux cas chaque année, dont l'âge moyen est de 64 ans chez l'homme et 70 ans chez la femme.

Aux Etats Unies, l'âge moyen est de 66 ans, 69740 nouveaux cas sont estimés vers la fin de l'année 2013. La majorité des cas diagnostiqués entre l'âge de 65 et 74 ans. La race blanche semble la plus touchée avec une incidence de 25/100.000 pour les hommes et 17.3/100.000 pour les femmes.

Au Maroc, l'âge moyen est de 51 ans avec une sex-ratio de 1.6 à prédominance masculine, il est estimé que 66% des cas de LNH sont diagnostiqués à un stade avancé III ou IV (selon la classification Ann Arbor), les LNH de type B à grandes cellules sont majoritaires.

L'incidence de cas de LNH a augmenté considérablement pendant les 20 dernières années ; la plus forte augmentation a été notée aux Etats unies, suivie de l'Union Européenne et puis le Japon.

3- ETIOLOGIES ET FACTEURS DE RISQUE :

A ce jour, l'étiologie des LNH reste méconnue, ceci explique l'inexistence de mesures préventives. Cependant, plusieurs facteurs de risque ont été incriminés :

-L'âge : malgré le fait que les LNH peuvent survenir à tout âge, on remarque que le risque augmente avec l'âge. La plupart des cas de LNH sont observés après 60 ans. L'incidence des LNH augmente avec l'âge.

-Un système immunitaires affaibli : le risque de développer des LNH peut augmenter avec l'existence d'u système immunitaire affaibli soit par :

Ø Des maladies génétiques comme :

- ataxie-télangiectasie,
- syndrome de WISKOTT et ALDRICH : Les LNH peuvent survenir au cours de l'évolution de la maladie ; surtout secondaire à l'infection par le virus EBV, avec localisations variées et inhabituelles : poumons, estomac, encéphale.

*Des déficits immunitaires acquis:

- SIDA qui constituent un diagnostic différentiel avec l'hyperplasie lymphoïde diffuse,
- médicaments immunosuppresseurs après transplantation : LNH type B après Cyclosporine chez les greffés

Ø Des maladies dysimmunitaires :

- Le syndrome de Sjörgen : l'incidence de LNH est 44x plus augmentée. IL s'agit de LNH B de malignité intermédiaire surtout les glandes salivaires.
- Thyroïdite de Hashimoto : incriminée dans LNH de la thyroïde
- Autres comme : lupus, sclérodermie, maladie coeliaque, sarcoïdose.
- Un cas particulier de la maladie de Hodgkin : L'existence simultanée de LNH et maladie de Hodgkin dite « lymphome composite de Kim » peut survenir. (d'où l'intérêt de renouvellement des biopsies).

-Certains virus et bactéries :

- Ø VIH : 10°/° des patients infectés par le HIV peuvent développer un LNH au cours de l'évolution de la maladie. Il s'agit d'une prolifération exacerbée de lymphocytes B, chargées de produire des anticorps. Les lymphomes les plus fréquents chez les personnes vivant avec le VIH sont les lymphomes de Burkitt les lymphomes diffus à grandes cellules. Les lymphomes B restent la principale cause de décès des personnes vivant avec le VIH. L'incidence des LNH augmente avec la diminution taux de CD4 (15x la normale à CD4 350, 200 x la normale à CD4 50).
- Ø EBV : est incriminé dans lymphomes de Burkitt et dans tous les lymphomes survenant chez les sujets immunodéprimés après transplantation d'organe. Un lien en LNH et l'existence d'Ac anti-EBV a été établi dans une étude en Finlande.
- Ø HTLV-I (Human T cell leukemia/lymphoma): augmente le risque d'atteinte de LNH et de leucémie ; impliqué dans certains lymphomes T à cellules T matures, l'atteinte est médiastinale. La zone géographique la plus touchée est les îles de KHYUSHU au Japon.

- Ø HHV-8 : virus associé à la maladie de Kaposi, est impliqué dans la pathogénie de certains lymphomes primitifs des séreuses. Ils sont responsables de pleurésies, d'ascites et de péricardites. Le pronostic de ces lymphomes rares est très sombre, avec une médiane de survie le plus souvent inférieure à 6 mois. La maladie de Castleman multicentrique est associée au HHV-8.
- Ø HVC : Virus de l'hépatite C, certaines études ont noté le risque accru de développer certains types de LNH en présence d'hépatite C.
- Ø HVB : Certaines études ont montré un risque accru de lymphome non Hodgkinien chez les personnes infectées par le virus de l'hépatite B. Mais un lien causal direct entre hépatite B et lymphome non Hodgkinien n'a pas pu être établi.
- Ø HP : La forte prévalence des LNH de MALT gastrique est corrélée à la forte prévalence de l'infection à HP. Le LNH de MALT se développe à partir des lymphocytes B de la muqueuse gastrique d'où son appellation; il régresse par traitement antibiotique des HP. Vraisemblablement, autres agents bactériens sont incriminés dans les LNH de MALT respiratoires ou lacrymaux.

-Certains produits toxiques peuvent favoriser l'apparition de LNH :

- Les herbicides, pesticides et fongicides : l'acide phénoxyacétique, l'acide 4-chloro-2-méthyl phénoxyacétique (MCPA) incriminés dans l'apparition de cas de LNH avec l'exposition dans les dernières décennies.
- les produits de mine.
- Certains types de colorations des cheveux utilisées avant 1980.
- Les études sur le Tabac et L'alcool restent controversées.

-L'obésité : Certaines études sur l'obésité ont noté que le type de régime alimentaire, riche en gras, peut favoriser l'apparition de certains LNH. Ainsi que le risque de LNH est augmenté par 55% si BMI est supérieur à 30.

-Les antécédents : de chimiothérapies (agents alkylants) ou de cancers dans la famille ou encore d'exposition à la radiothérapie.

DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DES LNH

I-DIAGNOSTIC DES LNH : (1-26-25-23-21-18-17-13-10-8-16-25-26-6-33)

1-La clinique :

1-1-Circonstances de découverte :

L'analyse clinique des LNH est basée sur l'interrogatoire et l'examen physique.

L'interrogatoire nous permet de noter tous les antécédents immunologiques et oncologiques personnels et familiaux ainsi que les antécédents pathologiques susceptibles d'orienter ou encore de modifier la conduite thérapeutique.

Les LNH présentent des tableaux cliniques polymorphes selon le site atteint, ganglionnaire ou extra-ganglionnaire, et le type histologique du LNH, qu'il soit indolent ou agressif.

Le diagnostic de LNH doit être évoqué devant :

-Signes généraux inexpliqués: un amaigrissement chiffré à plus de 10 %/, fièvre chiffrée à plus de 38°C ou des sueurs profuses nocturnes; ils constituent des signes d'évolutivité des LNH. L'état général peut être évalué par l'index de « classification de l'état général du malade », index de 0 à 1, bon état général, 2 à 3 état intermédiaire altéré, 4 un état très altéré. (Annexe 1)

-Un syndrome inflammatoire inexpliqué ou parfois une anomalie de l'hémogramme (cytopénie, hyper-lymphocytose).

-Signes d'atteinte ganglionnaire : présents dans 56% des cas, exprimés par :

- ADP superficielles persistantes, à caractères malins, souvent non douloureuses et non inflammatoires, quelque soit la localisation.
- ADP profondes de découverte fortuite, à caractère volontiers compressif.

-Signes d'atteinte extra-ganglionnaire ou viscérale : présents dans 44 % des cas. Ils varient considérablement selon la localisation du LNH au niveau d'un site spécifique :

- ORL
- Tube digestif : par ordre de fréquence, l'estomac, l'iléon et le colon.
- Osseuse
- Mammaire, testiculaire, ovarien
- SNC
- autres

-la découverte d'une hépatomégalie ou splénomégalie, en dehors d'un contexte connu (hépatite, cirrhose, HTP).

1-2-Profil de la démarche diagnostique :

La diversité clinique doit conduire à une démarche diagnostic simple consistant en une biopsie rapide de la tumeur ganglionnaire ou viscérale, si profonde: une diastinoscopie, rarement une thoracotomie, une rétropéritonéoscopie ou une laparotomie.

2-La confirmation du diagnostic : l'examen anatomopathologique

Le diagnostic de LNH repose sur l'analyse histologique d'un site atteint.

La qualité du prélèvement est primordial pour l'analyse, il permet ainsi :

- 1er prélèvement pour le cytologiste (apposition du ganglion sur une lame).
- 2ème prélèvement pour l'histologiste.
- 3ème prélèvement pour le phénotypage.

En cas d'exérèse chirurgicale d'un ganglion à but diagnostic, elle doit être totale afin de permettre l'analyse architecturale et de la composante cellulaire. La

cytoponction à l'aiguille fine reste une alternative en cas d'urgence, elle permet de fournir une orientation rapide et utile (métastase, orientation pour examens complémentaires). Le curage élargi n'a pas d'indication.

Par ailleurs, grâce à la disponibilité de nombreux anticorps monoclonaux actifs sur coupe incluse en paraffine ou en à congélation, l'immuno-phénotypage des différents LNH est devenu plus précis. Des études cytogénétiques et moléculaires, lorsqu'elles sont nécessaires, permettent d'identifier certaines translocations ou l'existence d'un génome virale.

La répartition des différents LNH se fait selon la classification OMS 2008. (Voir Annexes 2 et 3). LNH de phénotype B constituent 85% des LNH dans le monde occidental tandis que LNH de phénotype T représentent 15 % seulement des cas.

LNH agressifs :

- Ø LNH diffus à grandes cellules de type B : le plus fréquent des LNH agressifs, son diagnostic est facile et s'appuie sur le phénotype B : CD20+ , CD79a+ . Il représente 33% des cas .
- Ø Lymphome de Burkitt : entité rare, initialement décrit en Afrique (lié à EBV), et fréquent chez les sujets VIH+ .
- Ø LNH de phénotype T à grandes cellules anaplasiques: en majorité représenté par les lymphomes périphériques T auquel on rattache les variétés de phénotype NK, phénotype post-thymique CD1-, tdt- ; représentant 7% des cas.
- Ø LNH de phénotype T périphérique.

LNH indolents :

1-LNH folliculaires : dont le phénotype de prolifération est CD10+, CD5, CD23, responsable de la surexpression de BCL2 ; représentant 22% des cas. La présence

quasi constante de la translocation t(14 ;18)(q32 ;q21), qui juxtapose le gène IgH avec le gène bcl2 (antiapoptotique).

2-LNH du MANTEAU : à phénotype, IgM+/IgD-, CD5+, CD10- ,CD23- ;6°/° des cas ; Présence quasi constante de la translocation t(11 ;14)(q13 ;q32).

3-Lymphomes à cellules de la zone marginale :

▪ LNH extra-ganglionnaire de la zone marginale type MALT :le plus fréquent, à IgM+/IgD+ CD5- CD10 -CD23- ; représente 8°/° des cas ; des anomalies cytogénétiques retrouvé dans 1/3 des cas. Translocations particulières à certains MALT :

Ø Estomac et poumon : t(11;18)(API2-MALT1) ou t(1;14)(BCL10/IgHV)

Ø Poumon, peau, salivaire, œil : t(14;18)(IgHV/MALT1)

Ø Trisomies (+3; +18) inconstantes et peu spécifiques.

- LNH splénique
- LNH ganglionnaire
- Formes disséminées.

4-Lymphome diffus à petites lymphocyte(LLC) :7°/° des cas uniquement.

3- Bilan d'extension:

Le bilan d'extension des LNH permet de décider de la stratégie thérapeutique à suivre ainsi que du pronostic du malade. Il débute par l'examen clinique et se poursuit par la biologie et l'imagerie médicale.

Par ailleurs, sur le plan radiologique, La TDM thoraco-abdomino-pelvienne reste l'examen de référence pour évaluer l'extension des LNH, le TEP-Scanner, malgré sa grande valeur reste un examen couteux, rarement utilisé au Maroc. D'autres examens radiologiques peuvent être prescrit selon les différents cas cliniques, comme les radiographies thoraciques et les échographies abdominales

comme alternatives dans certains cas ou encore les IRM, utilisé dans certaines localisations de LNH, notamment les localisations osseuses, rachidiennes et du SNC.

-un bilan biologique systématique :

- NFS avec PTL avant biopsie ganglionnaire pour exclure une LLC
- Ionogramme sanguin, uricémie, calcémie, phosphorémie, en cas de lymphome agressif, (notamment à la recherche d'un syndrome de lyse spontanée) et Créatininémie.
- Sérologie VIH, Hépatite B et C

HTLV à la demande ou si lymphome T.

- EPP et immunofixation
- Fonction hépatique
- Ponction lombaire si lymphome agressif avec prophylaxie intrathécale.
- Myélogramme et BOM : permet l'évaluation de l'atteinte médullaire.
- Caryotype sur moelle si possible.
- LDH et béta-2-microglobuline : LDH constitue un facteur de pronostic des LNH. Les LNH présentent souvent un taux élevé des LDH qui influence négativement la durée de survie donc un facteur de mauvais pronostic. Le taux élevé de Béta-2-microglobuline est aussi un facteur de mauvais pronostic.
- Test de grossesse chez la femme en âge de procréer.
- La préservation de la fertilité: le traitement envisagé peut provoquer une stérilité transitoire ou définitive. Chez l'homme, surtout l'adulte jeune, une cryoconservation du sperme peut être proposée. Tandis que chez la femme, en âge de procréer, un traitement hormonal permet la conservation de la fonction ovarienne, les techniques de conservation des ovules restent peu répandues.

-Examen d'imagerie médicale :

- Radiographie pulmonaire.
- TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne : reste l'examen de référence pour évaluer l'extension des LNH.
- Fibroscopie gastrique et échoendoscopie en cas de LNH de MALT gastrique.
- PET-Scan : malgré sa grande valeur dans les LNH agressifs, reste un examen couteux, rarement utilisé au Maroc.
- Toute autre exploration en fonction des signes d'appel.

-A ajouter un bilan préthérapeutique surtout : ECG et l'écho-cœur afin d'évaluer la fonction cardiaque et la fraction d'éjection surtout lorsqu'on envisage d'utiliser des produits cardiotoxiques.

4-Classification des LNH :

4-1-La classification d'Ann Arbor :

Après analyse clinique et paraclinique, la classification d'Ann Arbor nous permet de différencier les LNH selon 4 stades : I, II, III, IV, A et B selon l'existence de signes d'évolutivité ou non et E selon l'existence d'atteinte extraganglionnaire contiguë à l'atteinte ganglionnaire. (Annexe3).

4-2-Les indexes de pronostic :

Après évaluation de l'extension des différents cas de Lymphomes et la classification d'Ann Arbor, on peut évaluer le pronostic des LNH par le biais de plusieurs index établis pour chaque entité.

-IPI ou index de pronostic international, permet d'évaluer les LNH diffus à grandes cellules type B, les éléments retenus comme étant les plus importants sont : (voir annexe 6)

- L'âge (moins de 60 ans / plus de 60 ans) : Les personnes de moins de 60 ans ont tendance à avoir un pronostic plus favorable que celles qui ont plus de 60 ans.
- Le taux de LDH (normal / élevé) : Une personne dont le taux sanguin de LDH est normal a tendance à avoir un pronostic plus favorable qu'une personne dont le taux de LDH est élevé. On associe généralement une hausse du taux de LDH à une maladie plus étendue et le taux de LDH est souvent plus élevé chez les personnes atteintes d'un lymphome qui évolue rapidement.
- L'état général (ECOG 0-1 / 2-4) : (voir annexe 7).
- Le stade Ann Arbor (I-II / III-IV) : Plus le stade du LNH est bas, ou précoce (stade I ou II), plus le pronostic est favorable. Les LNH de stade III ou IV engendrent un pronostic moins favorable.
- Le nombre d'atteinte des organes (0 ou 1 / plus de 1) : Un lymphome confiné dans les ganglions lymphatiques est plus facile à traiter et engendre un meilleur pronostic qu'un lymphome qui s'est propagé hors des ganglions lymphatiques (lymphome extra-ganglionnaire) dans des organes comme la moelle osseuse, le foie, le cerveau ou la moelle épinière (système nerveux central). Les personnes dont le lymphome n'a pas atteint aucun siège extra-ganglionnaire ou seulement 1 siège extra-ganglionnaire ont un meilleur pronostic que celles dont le lymphome affecte 2 sièges extra-ganglionnaires ou plus. Le LNH extra-ganglionnaire qui se développe dans le cerveau ou les testicules engendre un pronostic moins favorable.

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

Tableau I : Index pronostique international (IPI) des LNH agressifs.

Groupes de risque	Nombre de facteurs	Survie sans récurrence à 5 ans (%)	Survie globale à 5 ans (%)
Faible	0 ou 1	70	73
Faible intermédiaire	2	50	51
Intermédiaire haut	3	49	43
Haut	4 ou 5	40	26

Tableau II : Index pronostique international ajusté à l'âge (aa-IPI)

Groupes de risque	Nombre de facteurs	Survie sans récurrence à 5 ans (%)	Survie globale à 5 ans (%)
Faible	0	86	83
Faible intermédiaire	1	66	69
Intermédiaire haut	2	53	46
Haut	3	58	32

-FLIPI ou index de pronostic international des lymphomes folliculaires : Les éléments retenus comme étant les plus importants sont : lorsque l'âge est plus de 60 ans, le taux de LDH est élevé, le taux d'hémoglobine est de moins de 12g/dl, le stade est de III ou IV et le nombre de ganglions atteints est supérieur à 4. 3 groupes de risque sont définis. (Voir annexe 7).

Tableau III : Index pronostique international des lymphomes folliculaires (FLIPI).

Risque	Nombre de facteurs péjoratifs	Répartition des patients (%)	Survie globale à 5 ans (%)	Survie globale à 10 ans (%)
Faible	0-1	36	90,6	70,7
Intermédiaire	2	37	77,6	50,9
Haut	≥ 3	27	52,5	35,5

Les chances de survie varie selon le type histologique et l'indice IPI : (données EUROCORE)

- Les lymphomes B à grandes cellules, la survie à 5 ans est de 73% si IPI à 0-1 et de 26% si il ya plus de 3 facteurs de mauvais pronostic.
- Les lymphomes folliculaires présentent une chance de survie de 71% à 5 ans avec un IPI de 0-1 et de 36% si il existe plus de 3 facteurs.
- Les lymphomes T plus rare sont de mauvais pronostic avec une chance de 30% seulement de survie à 5 ans.
- Les lymphomes de type Manteau ont une survie moyenne au moment du diagnostic de 3 à 4 ans.
- Le lymphome de Burkitt présente 81% de chance de survie à 5 ans en l'absence d'atteinte neurologique ou leucémique, 50% en sa présence, au delà de 5 ans les résultats son excellents.

II-PRISES EN CHARGE THERAPEUTIQUES : (14-26-23-17-6-34)

1-Les stratégies thérapeutiques :

Les protocoles thérapeutiques des LNH sont complexes. Ils sont basés essentiellement sur la poly-chimiothérapie dont le type et l'intensité dépendent du type histologique et de l'âge.

D'autres traitements complémentaires peuvent être utilisés :

- Immunothérapie ou AC monoclonaux anti CD20 : augmente le taux de réponse à la chimiothérapie.
- Radiothérapie loco-régionale sur les sites initiaux notamment dans les stades I et II après chimiothérapie.
- Chirurgie préalable à la chimiothérapie surtout digestives.
- Prophylaxie neuro-méningée: injections intrathécales + irradiation de l'encéphale dans les formes à potentiel évolutif leucémique.
- La greffe de CSH.

2- Description des modalités thérapeutiques :

2-1- La polychimiothérapie :

La polychimiothérapie qui représente le Gold standard reste le protocole CHOP associé à du Rituximab en cas de lymphome B.

- CHOP:
 - cyclophosphamide
 - doxorubicine (Adriamycin)
 - vincristine (Oncovin)
 - prednisone

On administre habituellement le protocole CHOP tous les 21 jours pendant 8 cycles.

On peut avoir recours à plusieurs autres associations pour traiter certains types spécifiques de LNH comme :

- FND
 - o fludarabine
 - o mitoxantrone (Novantrone)
 - o dexaméthasone (Decadron, Dexasone)
- hyper-CVAD – pour certains lymphomes très agressifs, comme le lymphome de Burkitt ou en pré-greffe
 - o cyclophosphamide
 - o vincristine
 - o doxorubicine
 - o dexaméthasone
 - o en association avec le méthotrexate et la cytarabine (Cytosar, Ara-C)
- MACOP-B
 - o méthotrexate
 - La leucovorine (acide folinique) est un médicament administré permettant la protection cellulaire et l'atténuation de la gravité des effets secondaires du méthotrexate.
 - o doxorubicine
 - o cyclophosphamide
 - o vincristine
 - o prednisone
 - o bléomycine (Blenoxane)
- GRALL pour les lymphomes lymphoblastiques
- SLOAN pour les lymphomes primitifs du cerveau.

Chimiothérapie de rattrapage :

En cas de récurrence des LNH ou de non réponse, on peut avoir recours à une chimiothérapie dite de rattrapage plus intensive à forte dose ou à durée plus réduite. Certains protocoles sont :

- DHAP
 - o dexaméthasone
 - o cytarabine
 - o cisplatine (Platinol AQ)
- EPOCH
 - o étoposide (Vepesid, VP-16)
 - o prednisone
 - o vincristine
 - o cyclophosphamide
 - o doxorubicine
- ESHAP
 - o étoposide
 - o méthylprednisolone (Medrol, Solu-medrol)
 - o cytarabine
 - o cisplatine
- GDP
 - o gemcitabine (Gemzar)
 - o dexaméthasone
 - o cisplatine
- ICE
 - o ifosfamide (IFEX)

- o Mesna (Uromitexan) administré pour prévenir les troubles urinaires et protéger la vessie
- o carboplatine (Paraplatin, Paraplatin AQ) ou cisplatine
- o étoposide
- o si on ajoute de la dexaméthasone, c'est le protocole DICE
- mini-BEAM
 - o carmustine (BiCNU, BCNU)
 - o étoposide
 - o cytarabine
 - o melphalan (Alkeran, L-PAM)

Chimiothérapie intrathécale :

La chimiothérapie intrathécale, administrée directement dans le liquide céphalorachidien par ponction lombaire ou par le biais d'un dispositif spécial inséré sous le cuir chevelu appelé réservoir d'Ommaya (chimiothérapie intraventriculaire), est réservée aux lymphomes étendus dans le SNC ou même comme mesure préventive dans certains cas. Le méthotrexate et la cytarabine sont les molécules les plus utilisées.

2-2-Immunothérapie :

Il s'agit d'Ac monoclonale anti CD20 qui potentialise l'effet de la chimiothérapie si administré en association ou agissant seul dans certains cas de LNH. Les molécules utilisées sont : rituximab (Mabthéra). Celui-ci est utilisé dans la majorité des cas en association ou seul dans certains cas de LNH indolents qui ont réagi à la chimiothérapie initiale ou au traitement à base de Rituximab. On peut poursuivre la maintenance des résultats avec ce traitement tous les 2 mois pendant 2 ans, surtout pour les lymphomes folliculaires.

2-3- Radiothérapie :

La radiothérapie est limitée aux sites initiaux. Dans le cas des LNH folliculaires stade I gg on utilise la technique « involved field », on irradie l'aire gg atteint uniquement.

2-4-Greffe de CSH :

La greffe de CSH est utilisée dans certains cas pour traiter un LNH agressif récidivant, en état réfractaire ou occasionnellement, si la personne est en rémission mais que le risque de récurrence est élevé (IPI élevé).

3-Résultats :

-Les LNH agressifs d'évolution rapide mais dont le traitement curatif est accessible, basé sur la chimiothérapie, l'immunothérapie, la radiothérapie et la greffe des CSH.

Ø Les LNH diffus à grandes cellules et constituant 60°/° des cas de lymphomes agressifs est un modèle pour la prise en charge. Le traitement est basé sur La chimiothérapie : Le traitement de référence est une immuno-chimiothérapie de première intention. Elle est constituée le plus souvent de 8 cures de R-CHOP) espacées de 3 semaines.

Ø LNH de type T sont traités par un protocole CHOP.

-Les LNH indolents, d'évolution lente mais qui sont difficilement traités. Les options thérapeutiques sont : l'abstention thérapeutique, la chimiothérapie, l'immunothérapie et la radiothérapie.

Ø Les lymphomes folliculaires, représentant 80°/° des lymphomes indolents sont un modèle pour la prise en charge des LNH indolents. Le traitement est basé sur une CHOP associé au Rituximab, à raison de 8 cures toutes les 3 semaines. Lorsque la masse tumorale est faible (20 à 30 °/° des cas), on

peut s'abstenir de traiter mais avec une surveillance régulière. Après une rémission, le traitement de maintenance par Rituximab est poursuivi pendant au moins 2 ans. D'autres protocoles de chimiothérapie peuvent être proposés en cas de rechute.

4-Les complications du traitement :

Il est impératif de souligner que le traitement des LNH peut présenter des complications précoces ou tardives. Le suivi rapproché des malades permet de déceler ces complications ainsi que de les traiter.

Les complications précoces qu'on constate sont souvent liées à une toxicité médicamenteuse (des produits de chimiothérapie ou le Rituximab). Plus fréquemment on distingue :

- Toxicité digestive (nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, diarrhée)
- Toxicité hématologique (variable selon les lignées atteintes)
- Toxicité muqueuse (mucite)
- Toxicité cutanée et alopécie (prurit, rush)
- Toxicité neurologique (neuropathies sensorielles et motrices)
- Accès fébriles et asthénie
- Infection bactériennes et virales
- Complications liées à la perfusion, angioedème
- Toxicité cardiaque (troubles du rythme, décompensation cardiaque).

Par ailleurs, les complications tardives peuvent être diverses. Ainsi, on accorde une grande importance aux risques suivants :

- La toxicité cardiaque due aux traitements par les anthracyclines ou encore à l'irradiation médiastinale;

- apparition de cancers secondaires : leucémie aiguë lymphoïde, syndromes myélodysplasiques, cancers du poumon, Le tabac semble potentialiser ce risque ;
- risque d'apparition de thyroïdite iatrogène ;
- risque de réactivation d'hépatite B ;
- leucoenchéphalopathie multifocale (après traitement par Rituximab).

III-EVOLUTION ET SURVEILLANCE :

L'évaluation se fait par l'anamnèse et l'examen clinique, les paramètres biologiques (hémogramme, bilan inflammatoire, taux de LDH et la recherche et la mesure exacte des différentes lésions ganglionnaires et extra-ganglionnaires par un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien à 4 cures, à 6 cures et à la fin de la 8ème cure.

L'apport du TEP-Scanner prend de l'importance pour déclarer une rémission. Il permet d'évaluer la réponse thérapeutique en se basant sur la mesure de la taille des lésions gg et viscérales ainsi qu'à la réapparition de nouvelles lésions. La comparaison se fait par rapport à l'examen initial ainsi que le type de réponse selon les critères de « Cheson ». (Tableaux IV et V).

Tableau IV: Critères de Cheson 1999.

catégorie réponse	examen physique	gg	gg-masse tm	moelle osseuse
RC	Normal	Normal	Normal	Normale
RCu	Normal	Normal	Normal	Indéterminée
	Normal	Normal	> 75% diminution	Normale ou indéterminée
RP	Normal	Normal	Normal	Positive
	Normal	≥ 50% diminution	≥ 50% diminution	Sans importance
	diminution foie/rate	≥ 50% diminution	≥ 50% diminution	Sans importance
Rechute/progression	augmentation foie/rate; nouveaux sites	nouveau ou augmentation	nouveau ou augmentation	réapparition

Tableau V: modalités de réponse selon les critères Cheson modifiés(33)

Réponse	Définition	Masses ganglionnaires	Foie, rate	Moelle
CR	disparition de toute trace de maladie	(a) affinité FDG ou TEP positive avant le traitement : masse de toute taille si TEP négative (b) affinité FDG variable ou TEP négative : régression à la taille normale sur la TDM	non palpable, disparition des nodules	disparition de l'infiltrat sur la nouvelle biopsie avec immunohistochimie négative
PR	régression des lésions mesurables et absence de nouvelles lésions	≥50% de diminution en SPD des plus importantes masses (6 au maximum) (a) affinité FDG ou TEP positive avant le traitement : pas d'augmentation en taille des autres ganglions (b) affinité FDG variable ou TEP négative : régression sur la TDM	diminution ≥50% de la SPD (plus grand diamètre pour un nodule isolé), stabilité en taille du foie ou de la rate	non décisif si positive avant le traitement, la cytologie doit être précisée
SD	pas de classement CR/PR ou PD possible	(a) affinité FDG ou TEP positive avant le traitement : TEP positive sur les sites antérieurs et pas de nouveaux sites en TDM ou TEP (b) affinité FDG variable ou TEP négative : stabilité en taille des sites antérieurs en TDM		
PD	nouvelle lésion ou augmentation ≥50% par rapport au nadir des sites précédemment atteints	- nouvelles lésions > 15mm d'axe, progression ≥50% de la SDP d'au moins une adénopathie ou progression ≥50% du plus grand diamètre d'une adénopathie antérieure > 10mm de petit axe - lésions TEP positive si affinité-FDG ou TEP positive avant le traitement	Augmentation >50% par rapport au nadir de la SPD de n'importe quelle lésion antérieure	rechute ou nouvelle lésion

L'évolution des LNH se fait par :

- Rémission complète (RC) avec disparition de tous les signes cliniques et paracliniques sans apparition de lésions nouvelles
- Rémission partielle (RP) avec régression de 75 % de la symptomatologie ou persistance d'une masse résiduelle, mais chaque fois que c'est possible, il faudra démontrer histologiquement l'absence de LNH, ou à défaut, qu'il n'y a pas de suspicion clinique ou biologique du LNH.
- Rechute ou état réfractaire.
- Récidive.

En cas de RC, on surveille l'état général et l'examen clinique :

- /3 mois la 1^{ère} année
- /4 mois la 2^{ème} année
- /6 mois entre 2 et 5 ans
- /an au delà de 5 ans.

Si des signes apparaissent, il faut rechercher des anomalies biologiques et radiologiques.

METHODES ET MALADES

1-Objectifs de l'étude :

Notre étude concerne l'analyse d'une série de patients porteurs de lymphomes non Hodgkiniens (LNH) ayant été pris en charge au service de Médecine Interne, au CHU HASSAN II de Fès, durant la période comprise entre Janvier 2003 et Décembre 2012 (10 ans). Les objectifs affichés de cette étude sont :

- Décrire l'épidémiologie, les manifestations cliniques et paracliniques des LNH
- Décrire la prise en charge des LNH dans notre contexte
- Décrire le profil évolutif de nos patients
- Rechercher les éventuels facteurs pronostiques

2-Malades et critères d'inclusions:

Les dossiers médicaux recrutés dans notre étude concernaient tous les cas où le diagnostic histologique de LNH a été établi, tout sexe confondu, chez les adultes dont l'âge est supérieur ou égale à 16 ans. Ces dossiers ont été inclus de manière rétrospective, au service de Médecine interne du CHU Hassan II de Fès, entre Janvier 2003 et Décembre 2012 (période de 10 ans).

3-Analyse :

L'étude est rétrospective, descriptive et analytique grâce au logiciel Epi.info et le test de Chi2.

L'analyse clinique et para-clinique s'est basée sur l'interrogatoire, l'examen physique, le bilan biologique et l'imagerie de tout type (radiographies standard, échographie, scanner et PET-Scanner). Le diagnostic positif s'est basé sur l'étude histologique et l'immunophénotypage. La prise en charge a tenu compte du type de lymphome et a consisté en une polychimiothérapie et immunothérapie, la radiothérapie et la greffe des CSH.

RESULTATS

I-PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DES LNH AU SEIN DU SERVICE DE MEDECINE INTERNE :

1-Fréquence :

Notre étude a colligé 392 cas de LNH pris en charge au sein du service de Médecine Interne entre Janvier 2003 et Décembre 2012.

Le LNH constitue 44°/° des cas des hémopathies malignes prises en charge au service de Médecine Interne suivi par le myélome multiple avec 30 °/°.

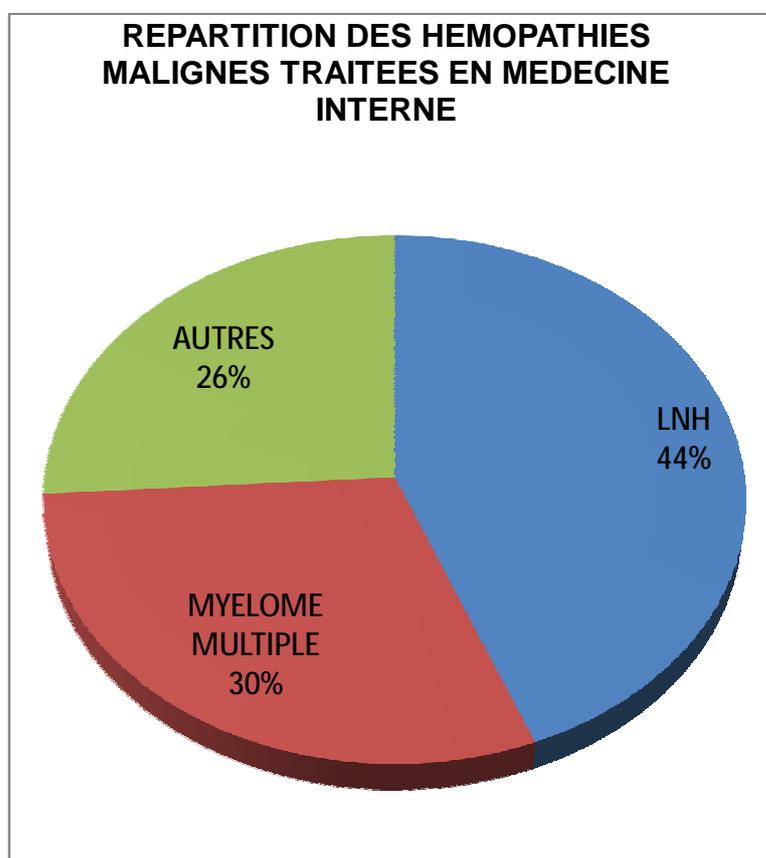


Figure 1 : Répartition des hémopathies malignes traitées en Médecine Interne.

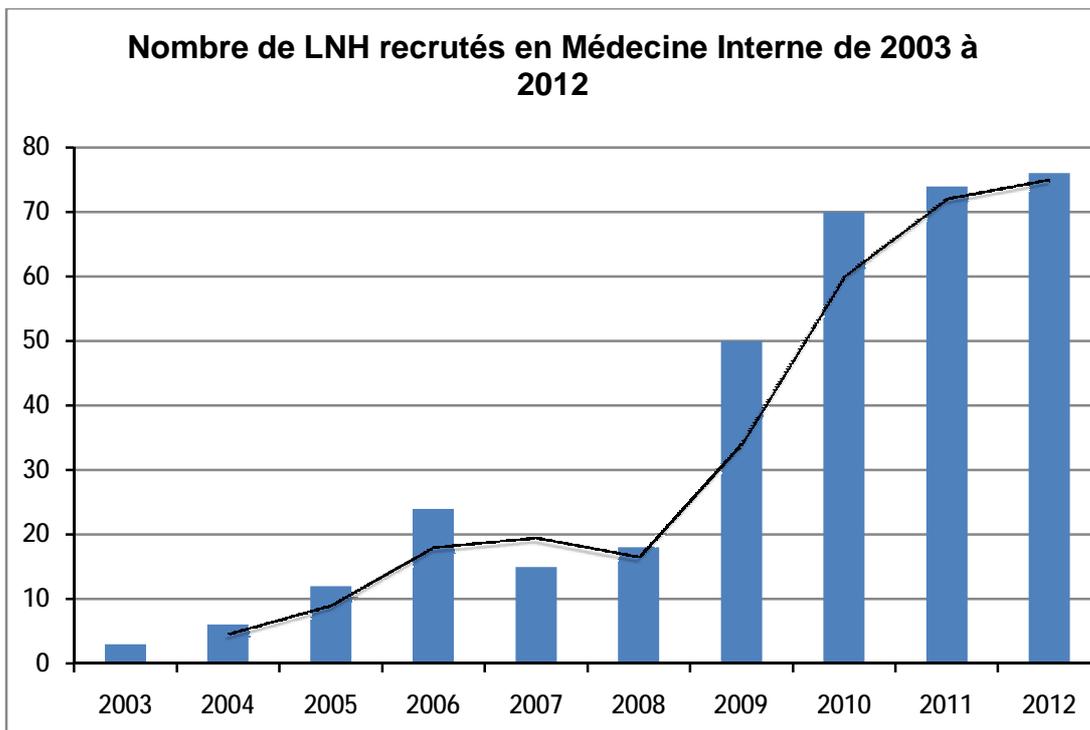


Figure 2 : Nombre de LNH recrutés en Médecine interne

2- AGE :

Dans notre étude, on note 36% des cas de LNH sont âgés de plus de 60 ans, soit 142 cas, et les 34% des cas sont âgés entre 40 et 60 ans, soit 139 cas, 24 % des cas sont âgés entre 20 et 40 ans, soit 95 cas et uniquement 6% des cas dont l'âge est inférieure à 20 ans sont concernés, soit 21 cas.

Chez le groupe de sujets âgés de plus de 60 ans, on retrouve 57% dont l'âge est entre 60 et 70 ans.

L'âge moyen de survenue des LNH est de 55 ans.

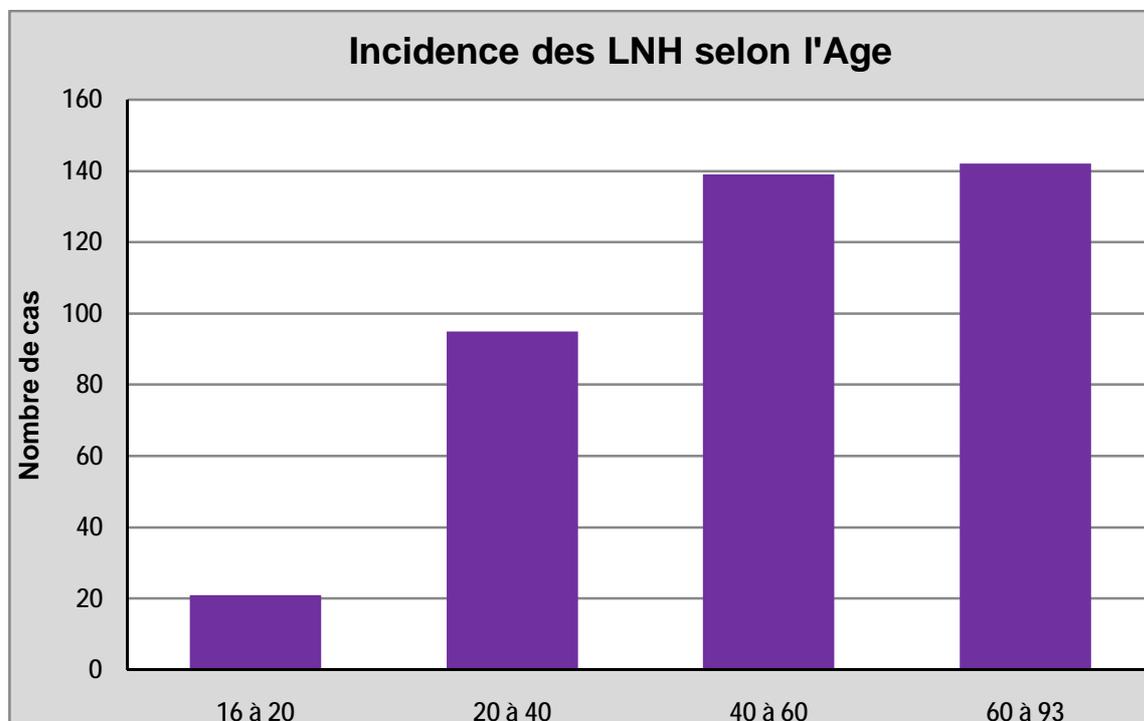


Figure 3 : Incidence des LNH selon l'âge.

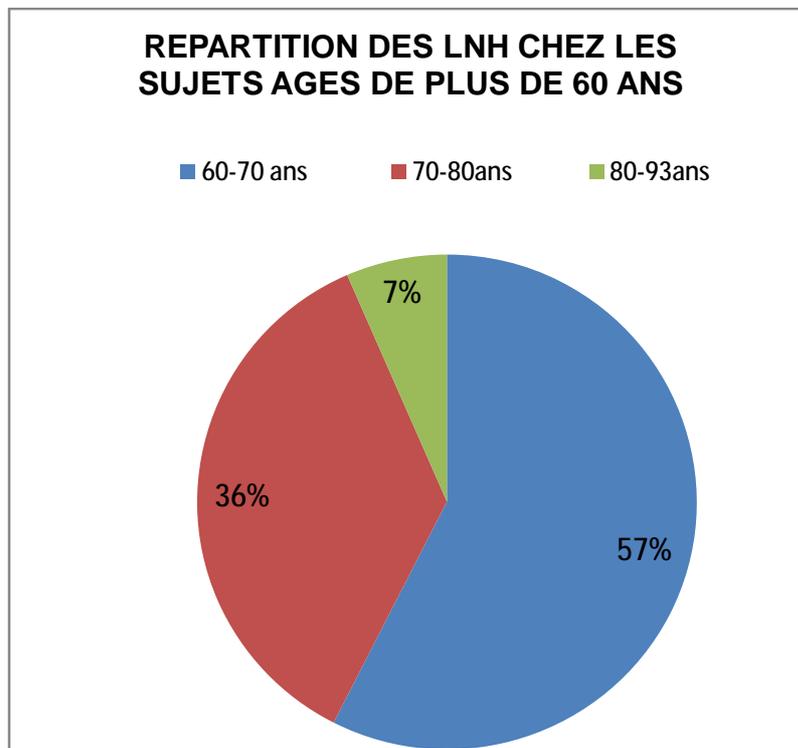


Figure 4 : Répartition des LNH chez les sujets âgés de plus de 60 ans.

3-SEXE :

Dans notre étude, on note une prédominance masculine avec une sex-ratio de 1.57. En fait, sur les 392 cas de LNH étudiés, on retrouve 240 hommes, soit 61 % des cas et 152 femmes, soit 39% des cas.

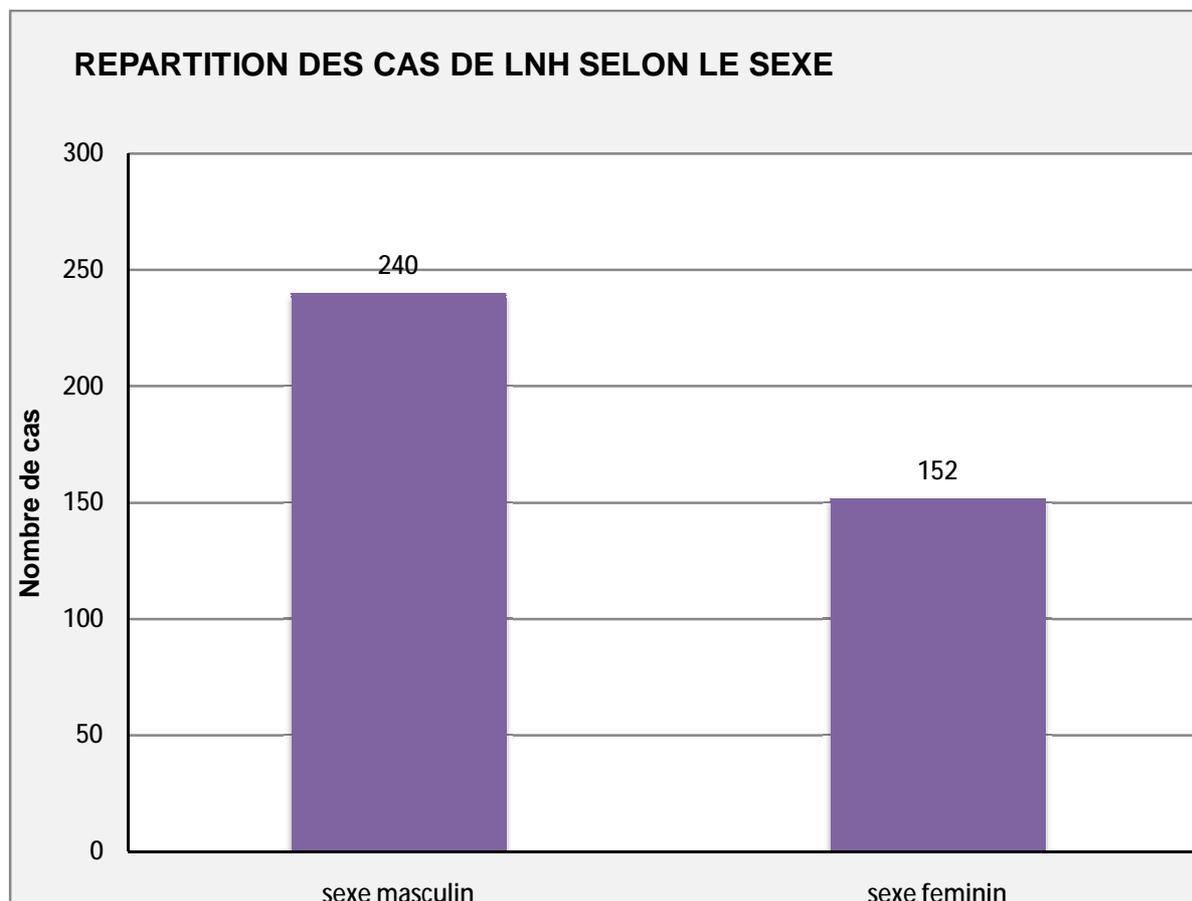


Figure 5 : Répartition des cas de LNH selon le sexe.

4- Origine :

Le service de médecine interne du CHU de Fès accueille des patients de la région de Fès-Boulemane mais aussi des différentes régions du nord, de l'est et du sud du Maroc.

Dans notre étude, on note que la majorité des patients sont originaires de Fès soit 91°des cas (355 cas), les autres patients sont répartis sur les différentes régions : 13 cas de Taounate, 10 cas de Taza, 8 cas de Séfrou ,3 cas d'Hoceima, 2 cas de Boulmane et 1 cas d'Oujda,).

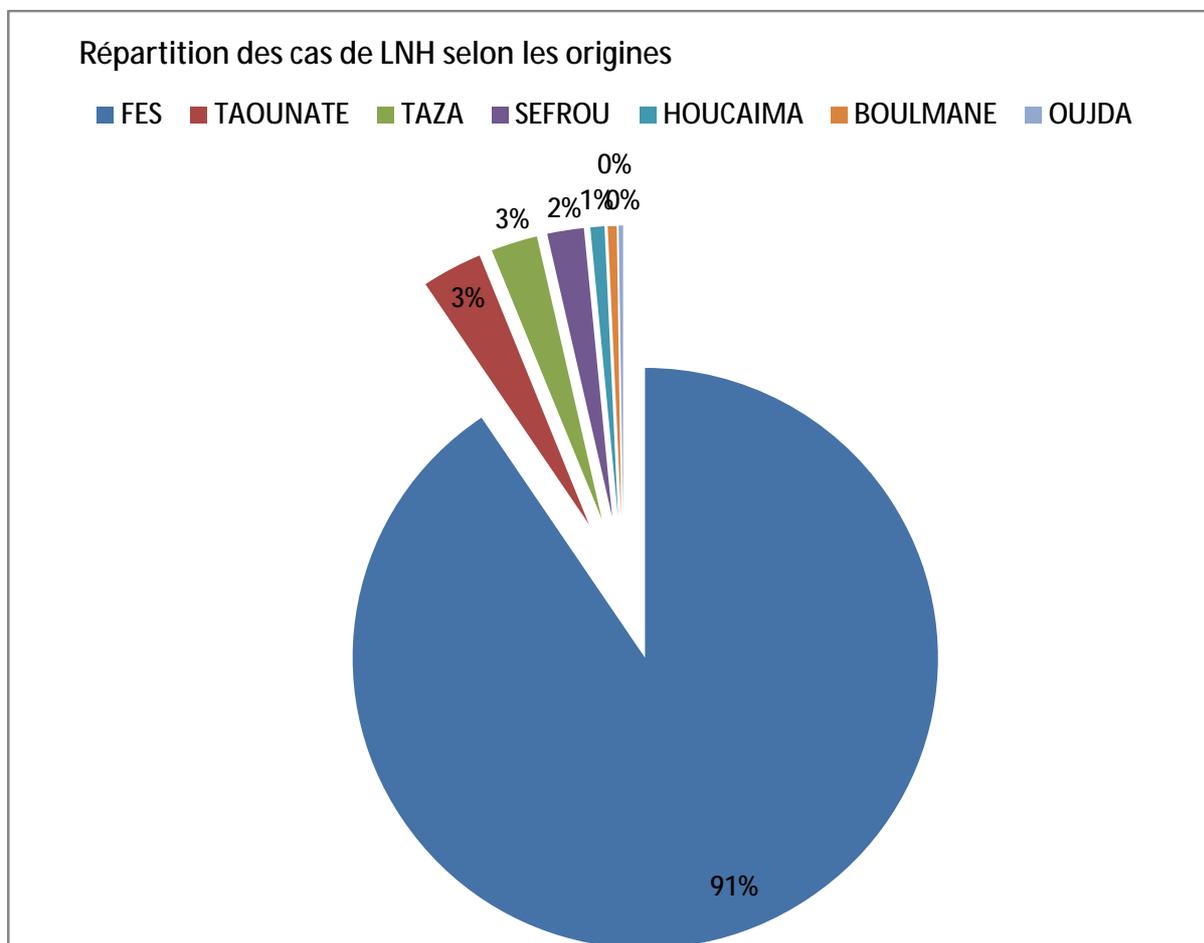


Figure 6 : Répartition des cas de LNH selon les origines.

Par ailleurs, la précision du lieu d'habitation nous a permis d'affiner l'étude au sein de notre groupe. Parmi les 392 cas, 332 patients possédaient un lieu d'habitation fixe de longue durée soit des cas.

28° des patients habitaient Fès soit 111 cas, 18° Taounate soit 69 cas, 15° habitaient Meknès soit 59 des cas, 6° à Oujda soit 21 cas, 5° à Houceima soit 18 cas, 4° habitaient Taza soit 15 cas.

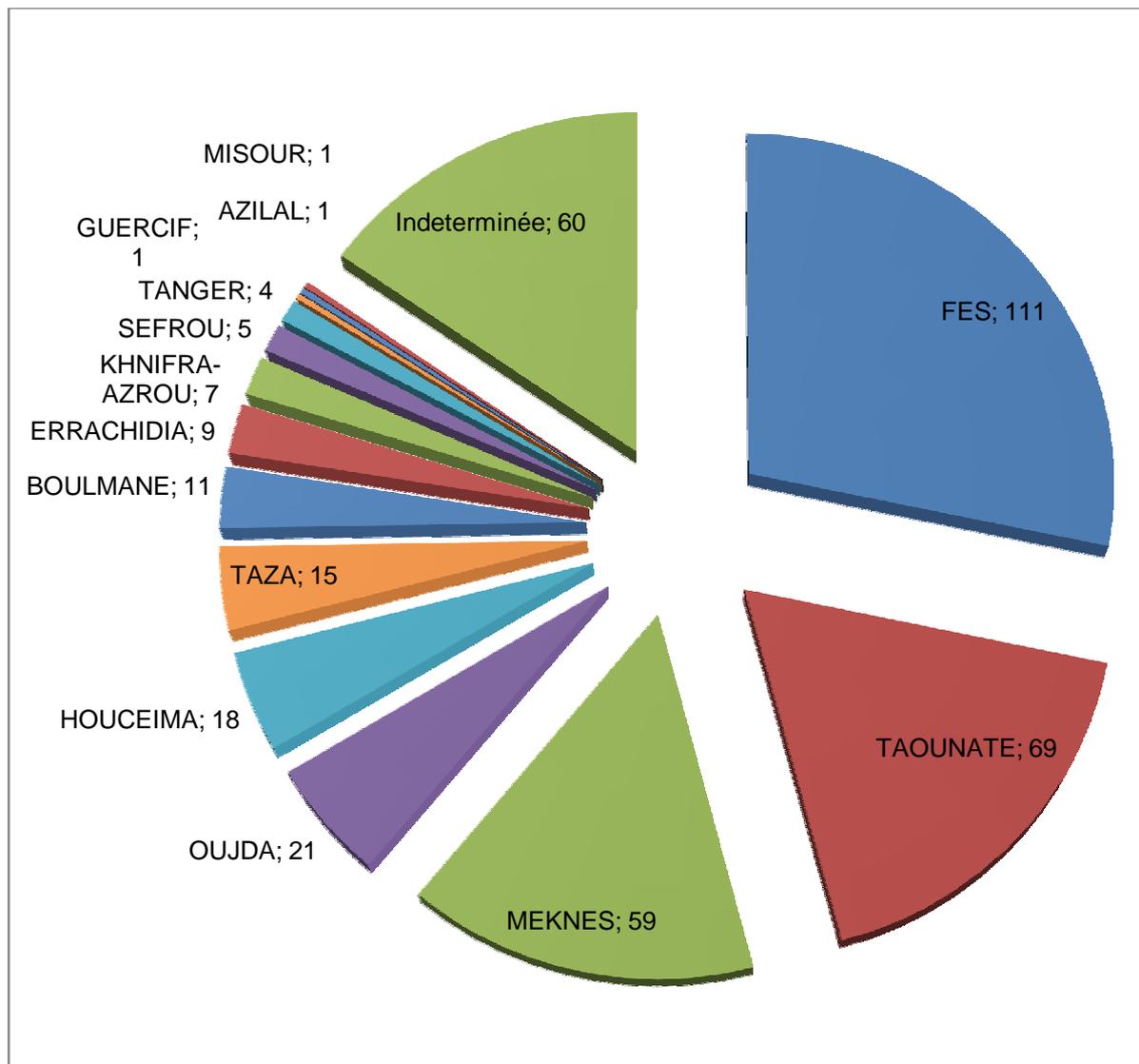


Figure 7 : Répartition des cas de LNH selon le lieu d'habitation.

5-Niveau socioéconomique et prise en charge sociale:

Dans notre étude, le niveau socioéconomique et l'existence ou non de prise en charge social ou d'assurance médicale joue un rôle important dans la prise en charge des LNH, vu le coût relativement élevé de la prise en charge, surtout au cours des premières années, avant l'avènement du programme Lalla Salma de lutte contre le cancer disposant même les thérapies ciblées aux plus démunis. Dans la majorité des cas soit 80 %°, la prise en charge sociale et l'assurance maladie sont inexistantes avec un cas unique d'un malade qui était mutualiste. Par ailleurs, 67%° des patients possédaient un niveau socioéconomique bas, 10%° un niveau moyen, évalué par l'existence ou non d'une source de revenu fixe.

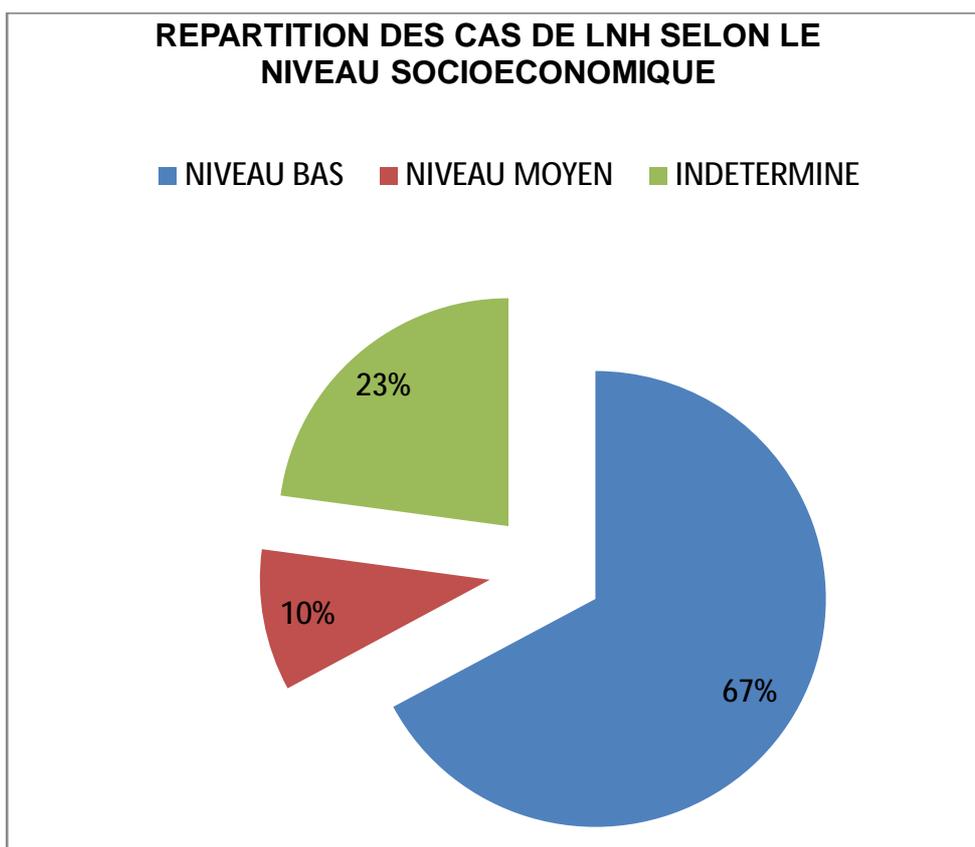


Figure 8 : Répartition des cas de LNH selon le niveau socioéconomique.

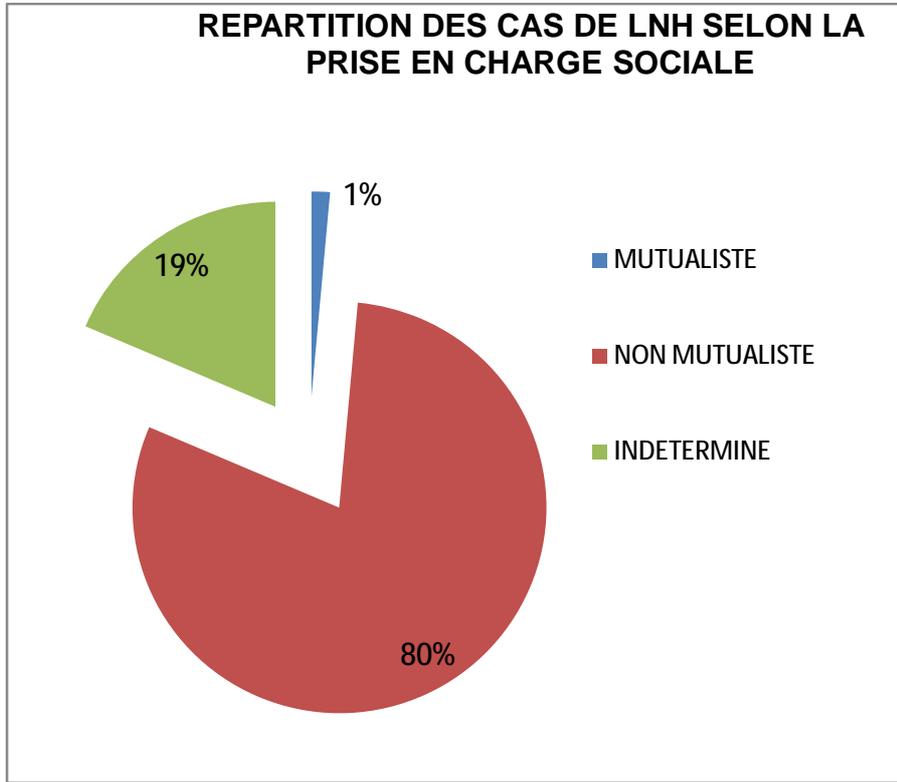


Figure9 : Répartition des cas de LNH selon la prise en charge sociale

II-ELEMENTS DU DIAGNOSTIC DES LNH :

1-Antécédents :

Dans notre étude, 303 patients ne possédaient aucun antécédent, soit presque 77%.

Les antécédents sont regroupés en: pathologies cardiovasculaires (en occurrence l'hypertension artérielle, le diabète, les cardiopathies fonctionnelles) dans 9% cas soit 33 patients, infectieuses dans 4% soit 15 patients, pleuro-pulmonaires (tuberculose, asthme, BPCO) dans 3% des cas soit 15 patients, infectieuses dans 4% des cas, rénales 1% des cas soit 4 patient, oncologiques avec 1 cas de cancer familial (cancer du sein dans la fratrie)et 6% se sont exposés à un environnement toxique (avec 24 cas de tabagisme chronique actif, 2 cas d'alcoolisme et 1 cas unique d'un patient qui travaillait dans les mines).(Tableau VI)

Par ailleurs, 5 malades étaient porteurs de VIH et déjà sous traitement antirétroviral, 7 patients avaient une hépatite B et 3 patients une hépatite C. On note 8 patients qui avaient eu une tuberculose pulmonaire traitée et déclarée guérie.

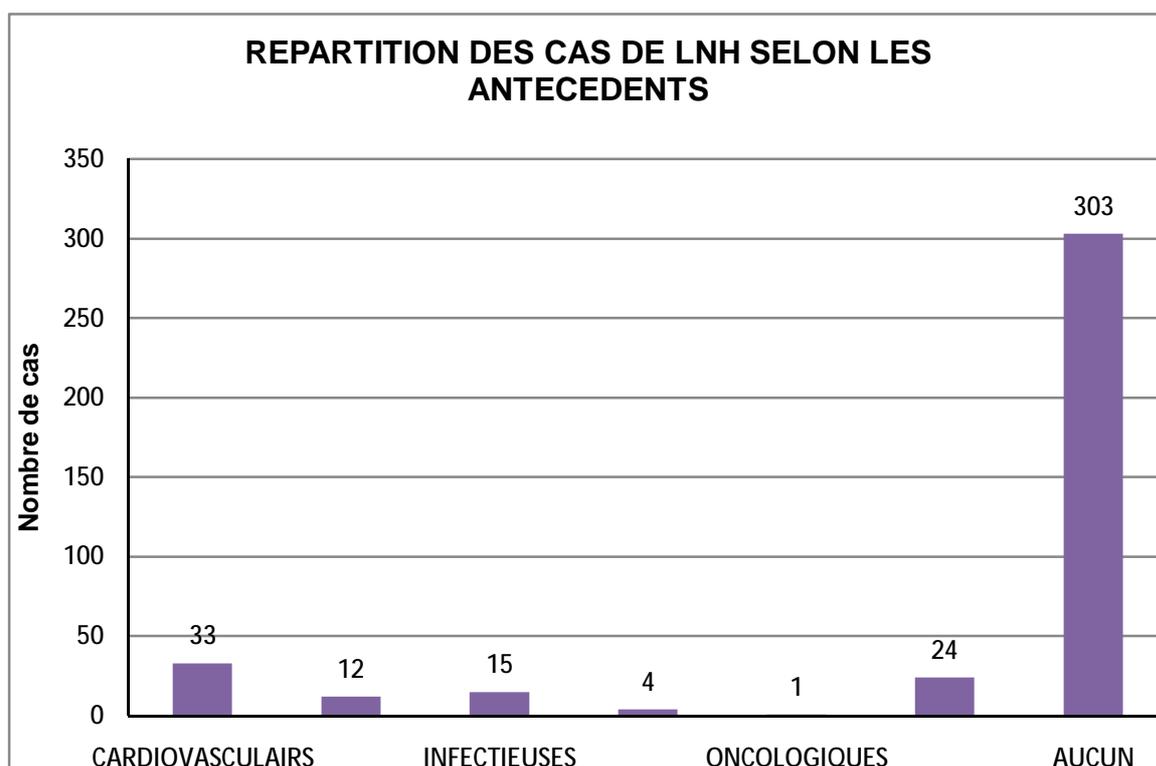


Figure 10 : Répartition des cas de LNH selon les antécédents.

TABLEAU VI : REPARTITION DES ANTECEDENTS DES CAS DE LNH.

Antécédents	Nombre de cas	Pourcentage %°
Cardio-vasculaires		
HTA	11	2.81
DIABETE	10	2.55
CARDIOPATHIE	12	3.06
Infectieuses		
VIH	5	1.28
HEPATITEB	7	1.79
HEPATITE C	3	0.77
Pleuro-pulmonaires		
TUBERCULOSE	8	2.04
ASHTME	2	0.51
BPCO	2	0.51
Rénales IR	4	1.02
Oncologiques	1	0.26
Toxiques		
TABAGISME	21	5.36
ALCOOLISME	2	0.51
PROSUITS DE MINE	1	0.26
Aucun	303	77.3
TOTAL	392	100

2-DELAI D'EVOLUTION AVANT LE DIAGNOSTIC DES LNH :

Le délai d'évolution des cas des LNH dépend du type et des manifestations cliniques du LNH.

Dans notre étude, 67° des cas de LNH ont consulté dans les 6 mois de l'apparition des 1ers signes, 24 ° des cas entre 6 à 1 an, 24° des cas plus d'une année.

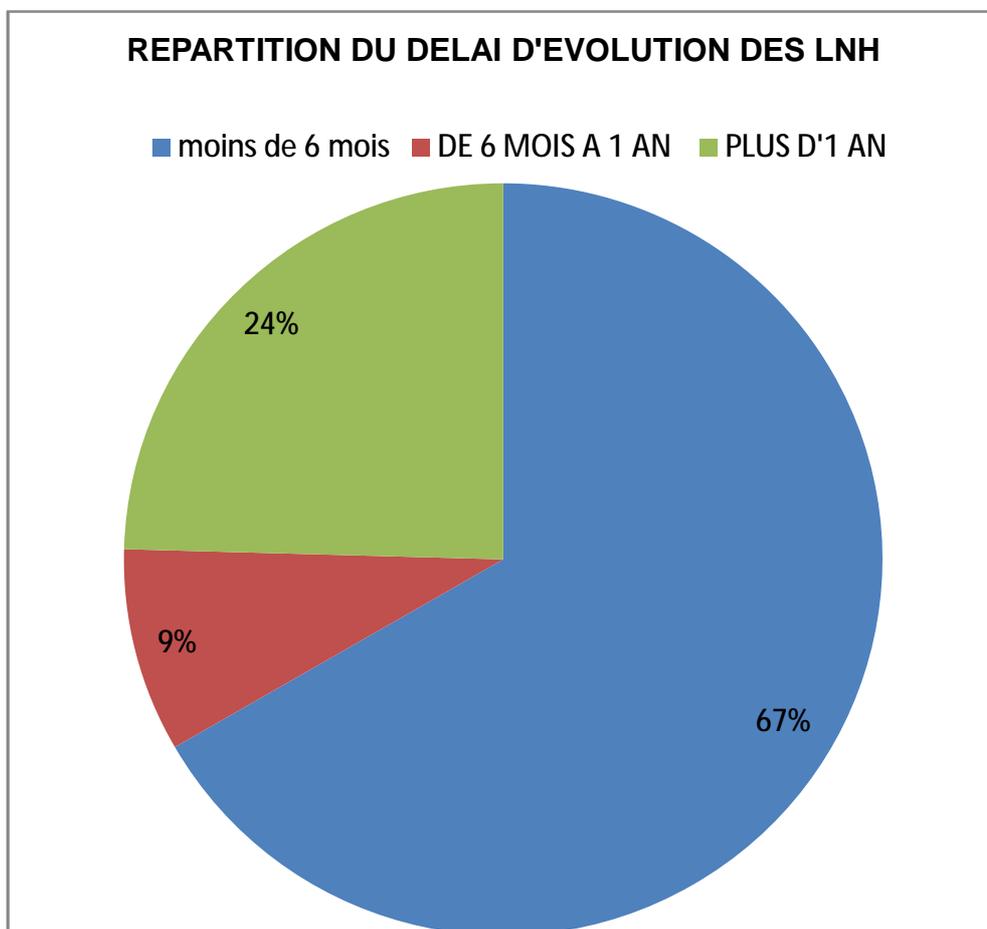


Figure11 : Répartition du délai d'évolution des LNH.

3-LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

Dans notre étude, les signes d'atteinte ganglionnaire prédominent dans 54.59° des cas, il s'agit souvent de poly-adénopathies unilatérales cervicales. Dans 19.39° des cas, les patients avaient des signes en rapport avec une atteinte extra-ganglionnaire, 9.44° possédaient des signes digestifs, 3.06° des signes respiratoires, 2.81° des signes ORL, 8 cas présentaient des signes osseux à type de douleurs osseuses et 7 cas des signes neurologiques. Par ailleurs, 19 de nos patients présentaient des processus tumoraux soit 4.85° des cas dont 5 atteintes oculaires, 2 cas de tumeurs de la mandibule, 2 cas de tumeurs des parties molles du muscle fessier et 3 cas de tumeurs cutanées.

A noter que des signes généraux ont été retrouvés chez 365 de nos patients soit 91.11°. (Tableau VII).

TABLEAU VII: Répartition des circonstances de découverte des cas de LNH.

Circonstances de découverte	Nombre de cas	Pourcentage °°
En rapport avec atteinte ganglionnaire (polyADP) :	214	54.59
En rapport avec atteinte extra-ganglionnaires :	76	19.39
Digestifs	37	9.44
Respiratoires	12	3.06
ORL	11	2.81
Osseux	8	2.04
Neurologiques	7	1.79
Cardiaques	1	0.26
En rapport avec des processus tumoraux diverses :	19	4.85
Tm oculaire	5	1.28
Tm mandibule	2	0.51
Tm des parties molles (muscle fessier)	2	0.51
Tm cutanée	3	0.77
Autres	7	1.79
Généraux :	365	91.11
TOTAL	392	100

4-DIAGNOSTIC POSITIF PAR HISTOLOGIE :

La biopsie a été réalisée chez tous nos patients, tout emplacement confondus. On remarque, dans notre étude, que dans 67.86% des cas il s'agit d'une biopsie ganglionnaire et dans 18.37% des cas ce sont des localisations gastriques. La biopsie dans un site ORL constituait 4.84 % des cas. (Tableau VIII)

Par ailleurs, la localisation des LNH primitifs a concerné 10 cas, 40 % sont d'origine ganglionnaire.

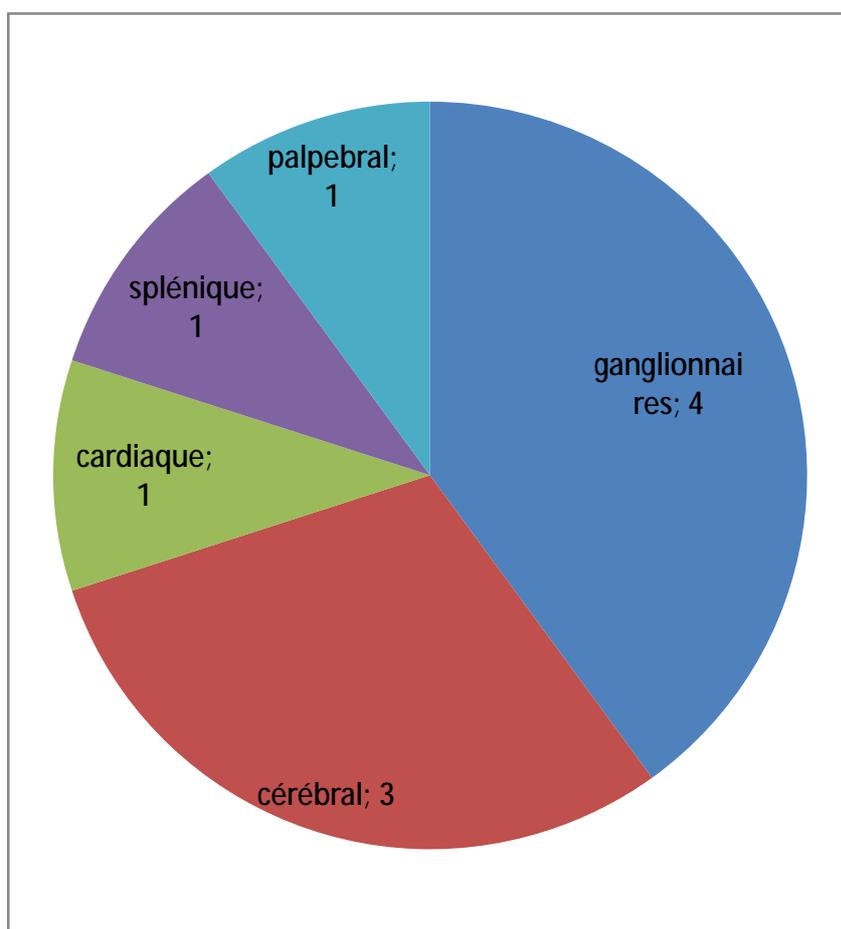


Figure 12 : Répartition de la Localisation des LNH primitifs.

TABLEAU VIII: Répartition des localisations et site de biopsies des LNH.

BIOPSIE/LOCALISATION	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE %/°
Ganglionnaire	266	67.86
Gastrique	72	18.37
Osseuse	6	1.53
Colique	5	1.28
Amygdale	4	1.02
Mandibule	2	0.51
Oro/nasopharynx	2	0.51
Orbitaire	1	0.26
Palais	1	0.26
Parties molles	3	0.77
Pleurale	5	1.28
Bronchique	1	0.26
Cérébrale	3	0.77
Cutanée	2	0.51
CAVUM	5	1.28
AUTRES	14	3.53
TOTAL	392	100

Par ailleurs, l'étude immuno-histochimique a permis de dresser le profil anatomopathologique des différents cas de LNH selon la classification de l'OMS 2008. Les lymphomes B tout type confondus sont présents dans 94 % des cas tandis que les lymphomes T sont retrouvés dans 6% des cas uniquement.

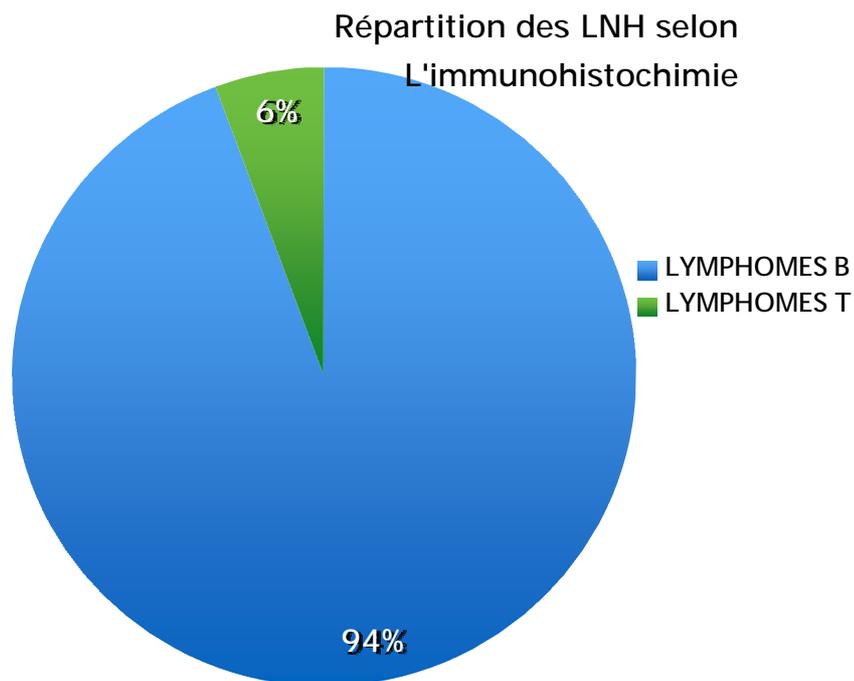


Figure 13 : Répartition des LNH selon l'immuno-histochimie

On remarque que les LNH agressifs sont majoritaires avec 70.66%° soit 278 des cas avec une prédominance des lymphomes B à grandes cellules qui représentent 70.91%° des cas, 9.18%° des LNH anaplasiques, 4.33 %° des LNH de Burkitt et lymphoblastiques avec un cas unique de LNH de type T/NK agressif des fosses nasales décelé soit 0.24%°..

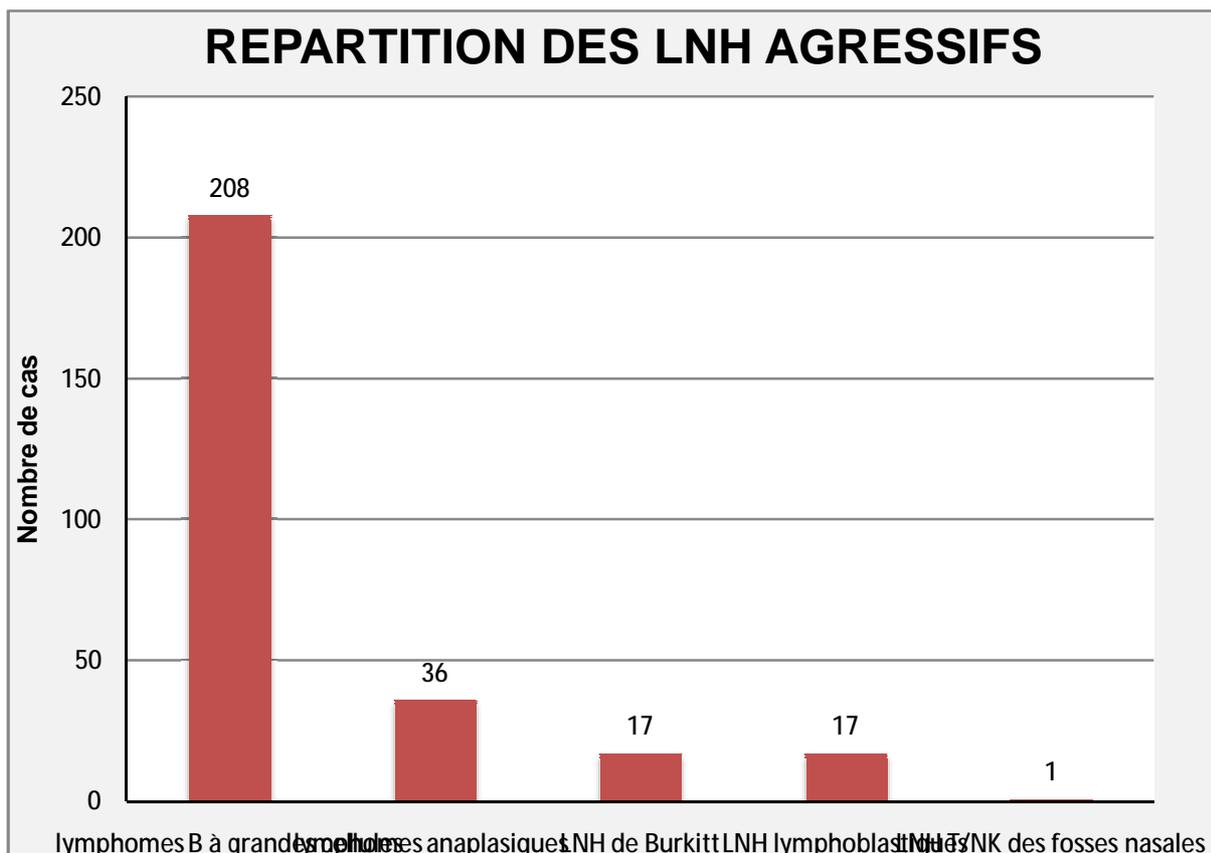


Figure 14 : Répartition des LNH agressifs

Par ailleurs, Les LNH indolents représentent 29.08%, soit 114 des cas de la totalité des cas de LNH avec le lymphome de MALT diagnostiqué chez 8.16 % des cas, 6.37% de LNH du Manteau, 4.84 % de lymphomes folliculaires, 2.55 % de LNH lymphocytaires et 1.78 % de lymphomes à petites cellules.

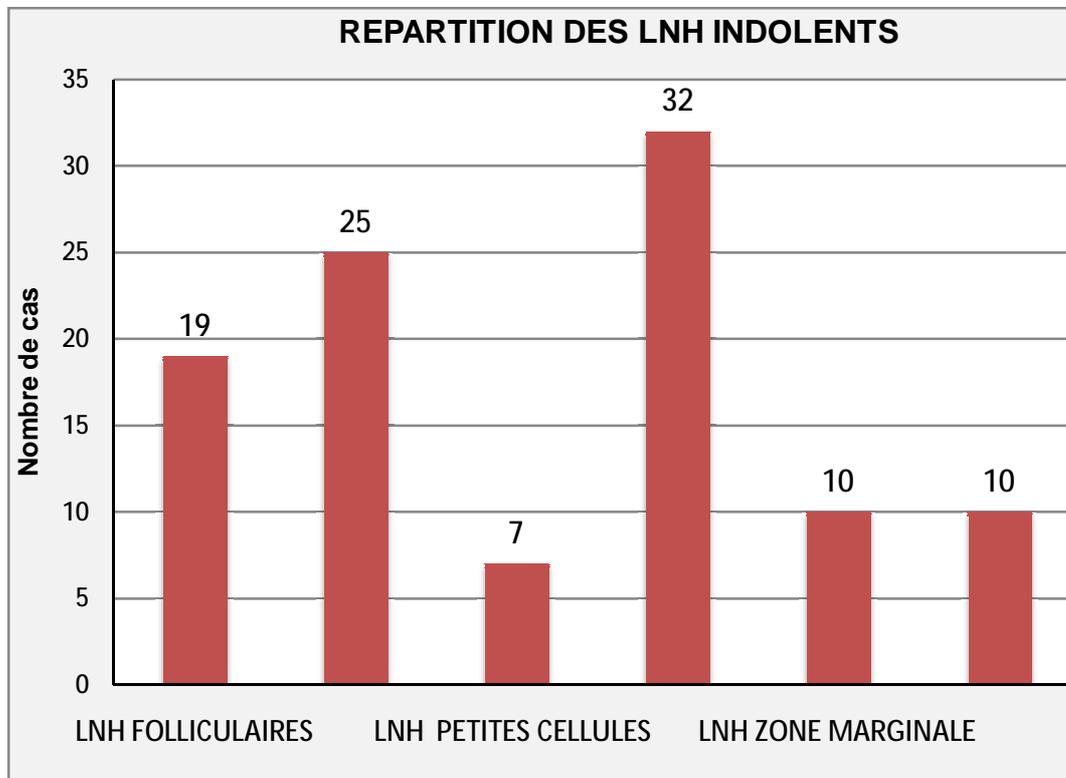


Figure 15 : Répartition des LNH indolents.

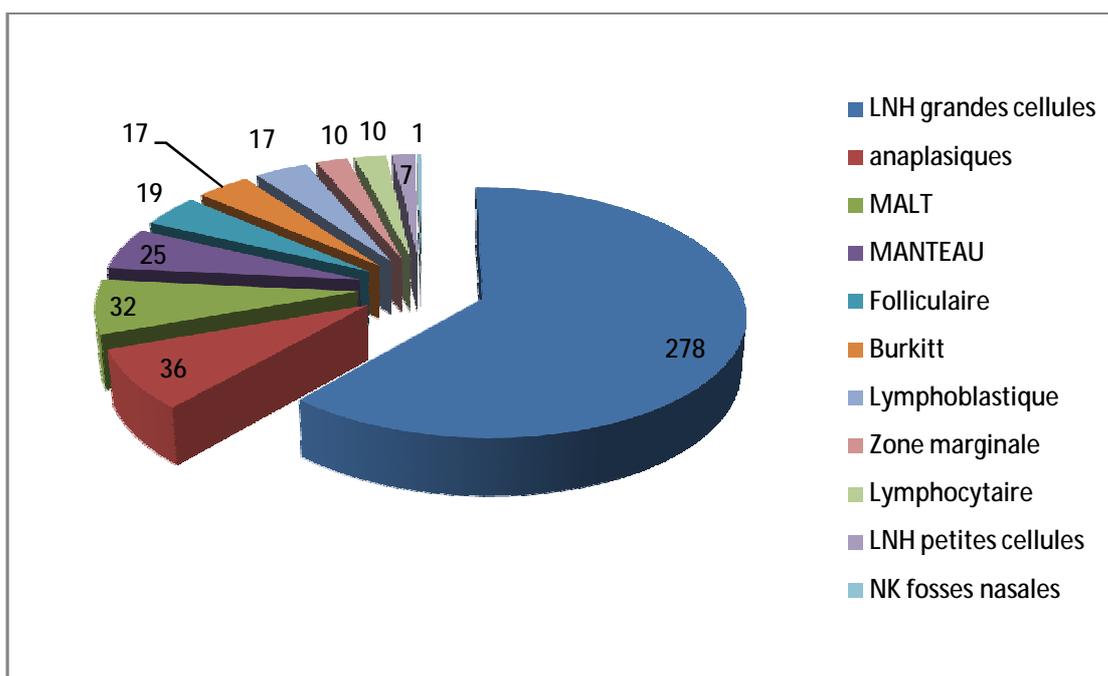


Figure 16 : Répartition des différents types de LNH.

5-BILAN D'EXTENTION ET CLASSIFICATION :

Le bilan d'extension, comprenant la biologie et l'imagerie médicale, a été effectué chez 99 % des cas, soit 385 patients. Chez les autres, nous avons considéré qu'un bilan d'extension incomplet, n'ayant pas permis de classer le stade du LNH, comme un bilan non fait.

Par ailleurs, un bilan biologique complet a été effectué chez 100 % de nos patients, une TDM chez 70% des cas remplacée par des examens échographiques, faute de moyens au cours des premières années de recrutement; 77 de nos patients avaient bénéficié d'une FOGD ou une TOGD soit 20 % des avec un cas d'IRM effectuée.

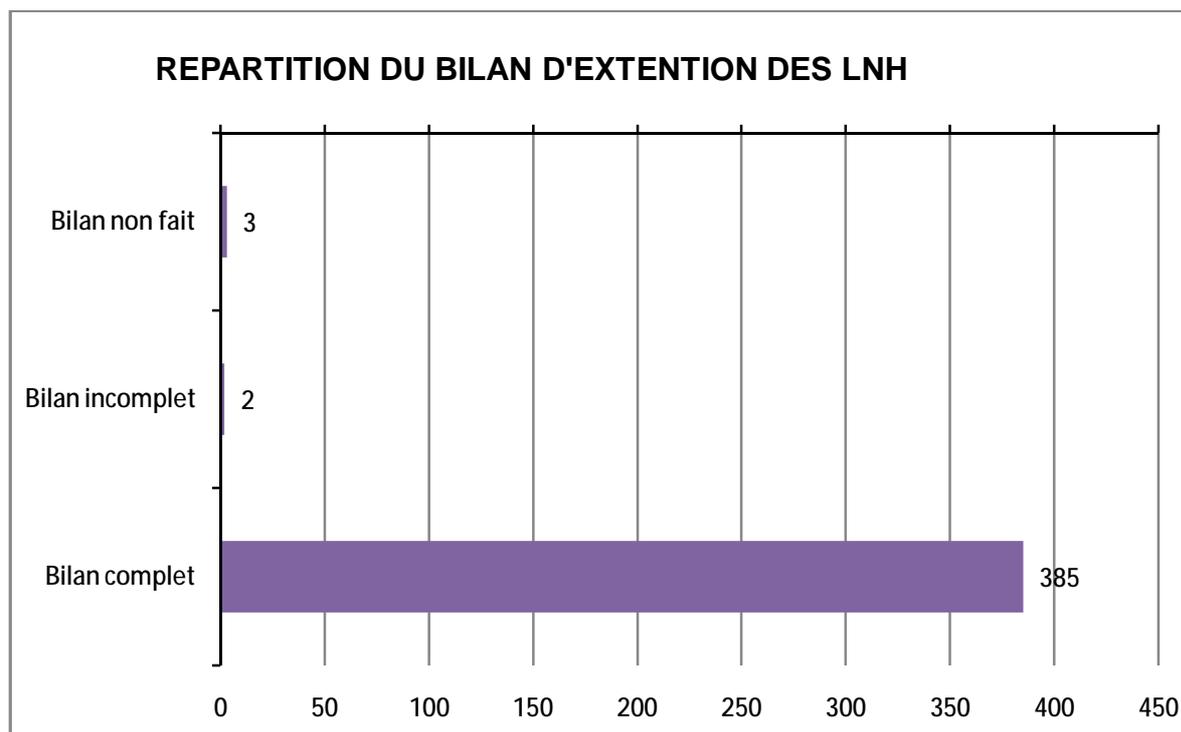


Figure 17 : Répartition du bilan d'extension des LNH .

Notre étude a décelé 265 avec un stade IV d'Ann Arbor au moment du diagnostic soit 69 %, 15 % au stade III, 7 % au stade II et 9 % au stade I.

On note que 77% des malades présentaient des signes d'évolutivité au moment du diagnostic.

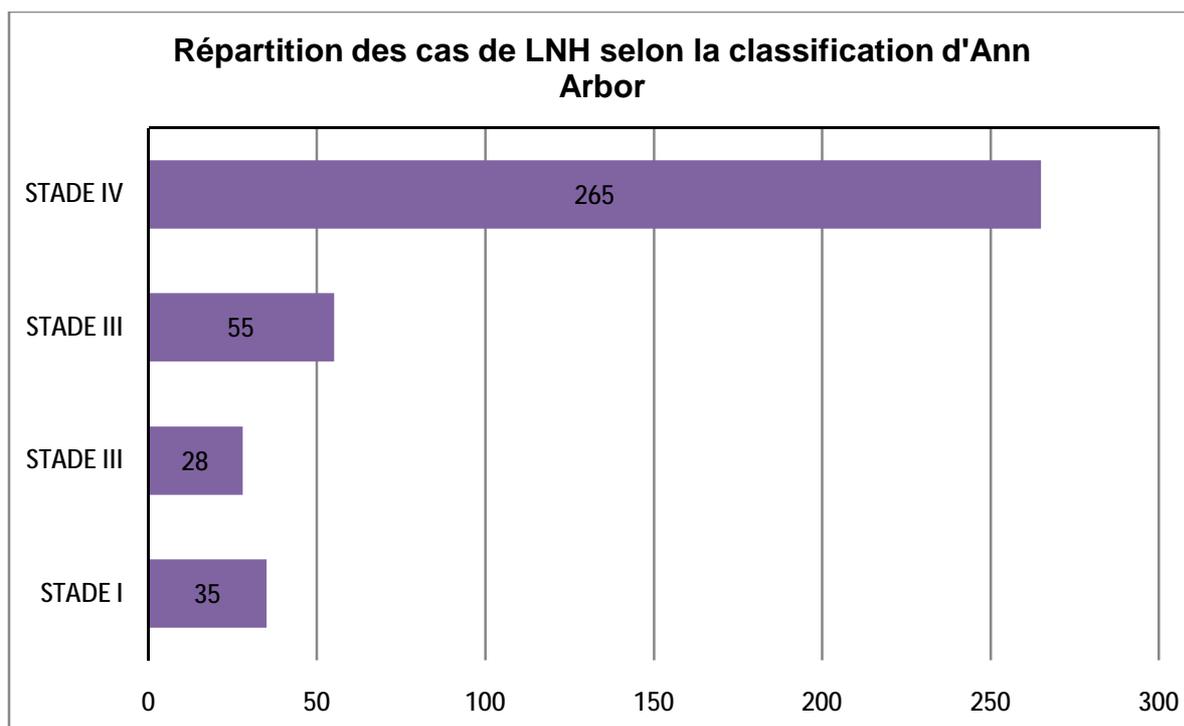


Figure 18 : Répartition des cas de LNH selon la classification d' Ann Arbor.

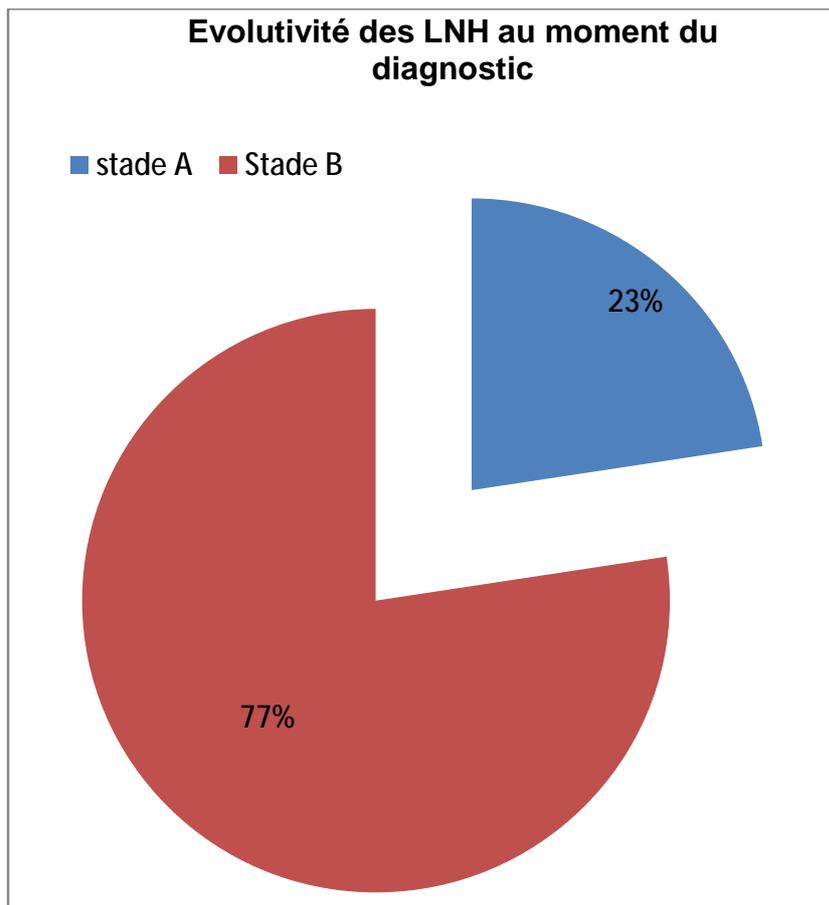


Figure 19 : Répartition de l'Evolutivité des LNH au moment du diagnostic

III-PRONOSTIC :

Le bilan d'extension et la classification d'Ann Arbor nous a permis de calculer l'index pronostique des cas de LNH.

Ainsi, dans le cas des LNH agressifs, l'index IPI, a montré que dans 61 % des cas le pronostic était intermédiaire, 28% ont un bon pronostic et 11% de mauvais pronostic.

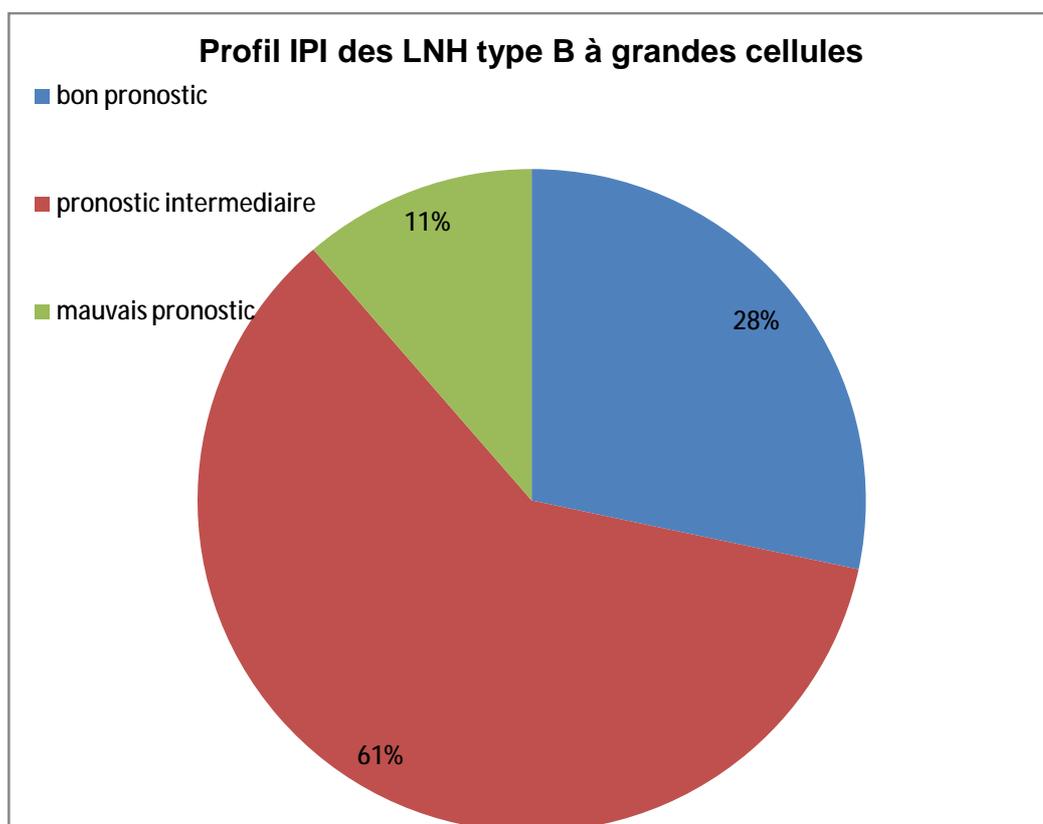


Figure 20 : Répartition du profil IPI des LNH type B grandes cellules.

Par ailleurs, concernant les LNH folliculaires, le score FLIPI a permis d'évaluer le pronostic des cas de LNH folliculaires. Dans notre étude, on remarque que plus de la moitié des patients, soit 54%, présentaient un mauvais pronostic.

Dans le cas des sujets âgés de plus de 60 ans, le pronostic était péjoratif dans plus de 80 % des cas.

IV-La prise en charge thérapeutique :

1-Chimiothérapie:

Dans notre étude 356 patient on pu bénéficier d'un bilan initial et d'un traitement et d'un suivi adéquat, soit 89% des cas tandis que 44 de nos patients ont été perdus de vue, ont décidé de quitter le service contre avis médical ou sont décédés avant l'initiation de tout traitement.

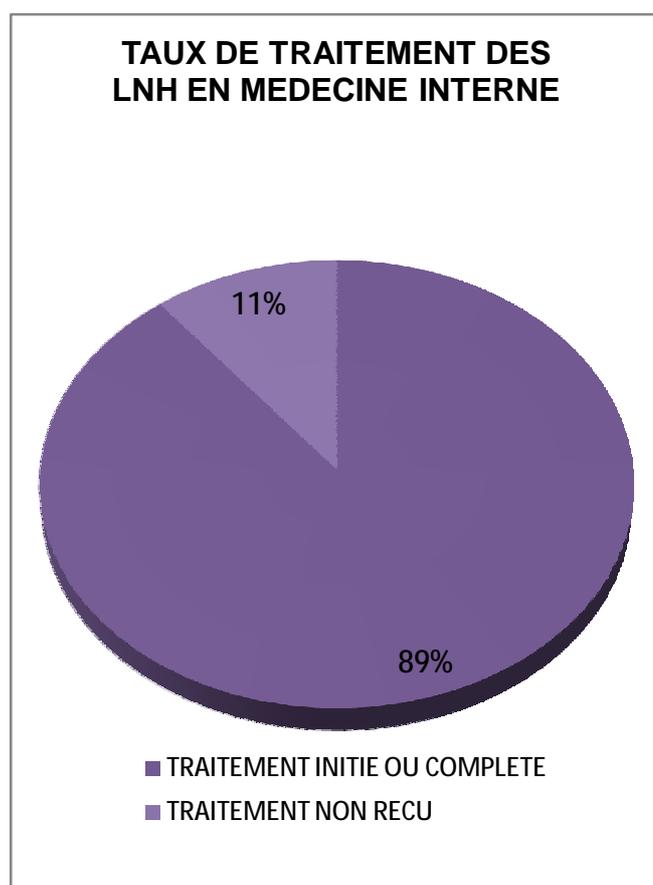


Figure 21 : Taux de traitement des LNH en médecine interne.

Nos patients ont reçu divers protocoles de chimiothérapies. (Tableau IX)

TABLEAU IX: Répartition des protocoles de chimiothérapie selon le type histologiques.

TABLEAU IV: Répartition des protocoles de chimiothérapie selon le type des LNH

	CHOP	R-CHOP	COP	MINI-COP	BURKITT	GRALL	Rien
Lymphoblastique	0	0	2	2	0	12	0
BURKITT	1	0	0	0	17	5	1
MALT	6	13	0	3	0	0	9
MANTEAU	2	19	2	0	0	0	2
LNH petites cellules	5	0	2	0	0	0	0
■ lymphocytaires	1	0	0	0	0	0	0
LNH type T	24	0	4	0	0	0	4

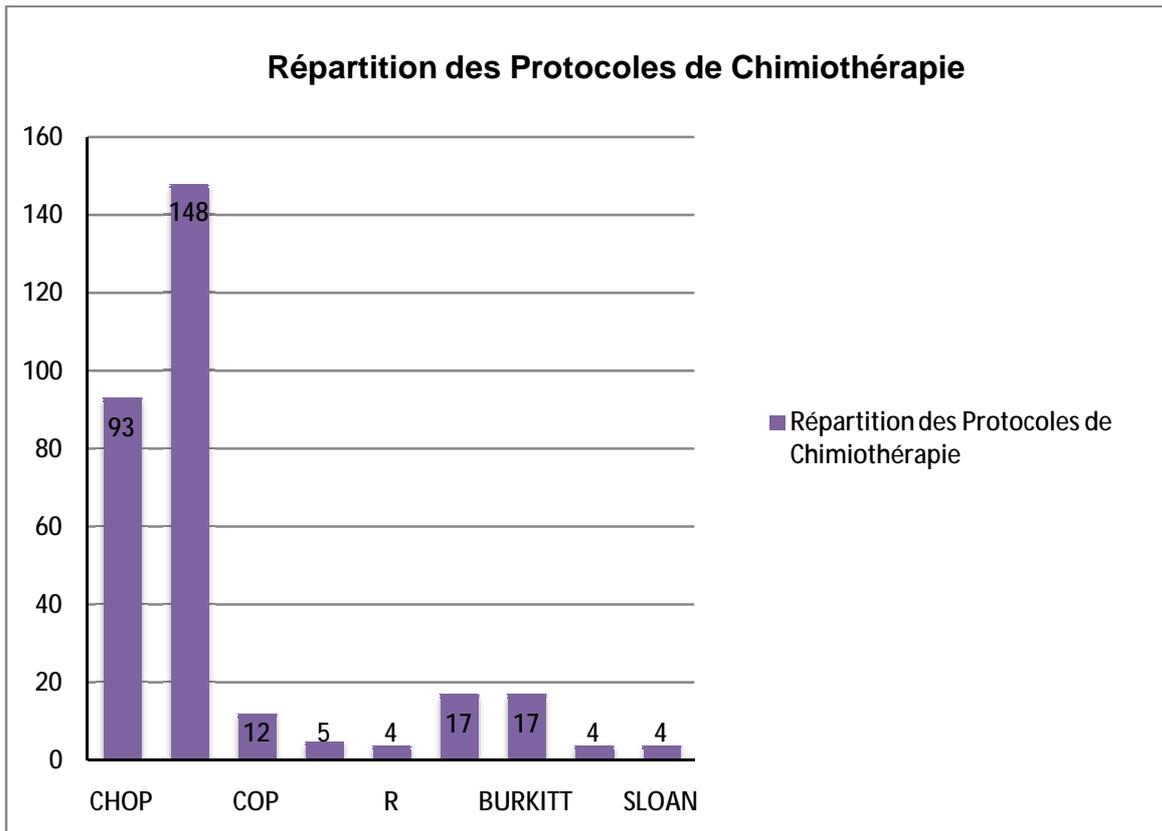


Figure 22 : Répartition des protocoles de chimiothérapie

Pour les LNH agressifs, parmi 198 cas de LNH B à grandes cellules, 116 cas ont bénéficié d'un protocole R-CHOP, soit 61 % des cas, 54 cas ont été traités par CHOP, soit 28 %, chez 4 de nos patients, vu l'âge avancé et l'état cardiaque, on a eu recours à un protocole COP, tandis que 18 patients n'ont pas été traités, soit 9% des cas.

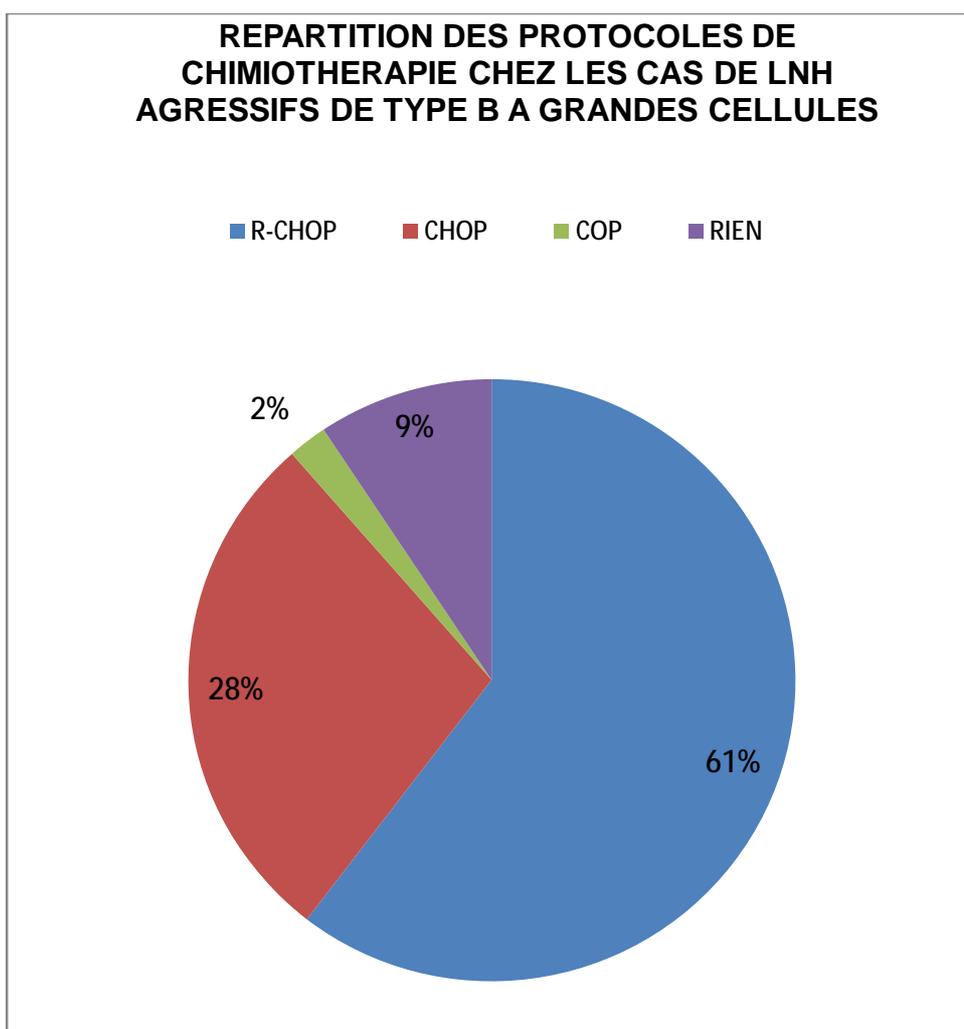


Figure 23 : Répartition des protocoles de chimiothérapie chez les cas de LNH agressifs de type B à grandes cellules.

Parmi les 16 cas de LNH lymphoblastiques, 12 patients ont reçu un protocole GRALL, 2 un COP et 2 patients n'ont rien reçu faute de disponibilité des médicaments. Par ailleurs, les 17 cas de LNH de Burkitt, 14 ont utilisé le protocole de Burkitt, un patient a reçu un protocole CHOP, un patient n'a rien reçu et un patient est décédé avant la première cure. On note que 6 cas seulement de LNH folliculaires ont pu être traité, 1 patient a reçu R-COP , 3 ont reçu le CHOP et 2 COP.

Par ailleurs, dans le cas des lymphomes indolents, pour les 31 cas de LNH de MALT, 13 patients ont reçu un R-CHOP, 6 un CHOP, 3 un mini COP, vu l'âge et l'état cardiaque, 9 patients n'ont rien reçu. Les 25 patients atteints de LNH Manteau, 19 ont subi un protocole R-CHOP, 2 un CHOP, 2 mini- COP et 2 patients n'ont pas subi de cure. On note que les 7 patients avec un LNH à petites cellules, 5 ont reçu un CHOP tandis que 2 ont reçu un COP vu l'âge. Un cas de LNH lymphocytaire traité par CHOP.

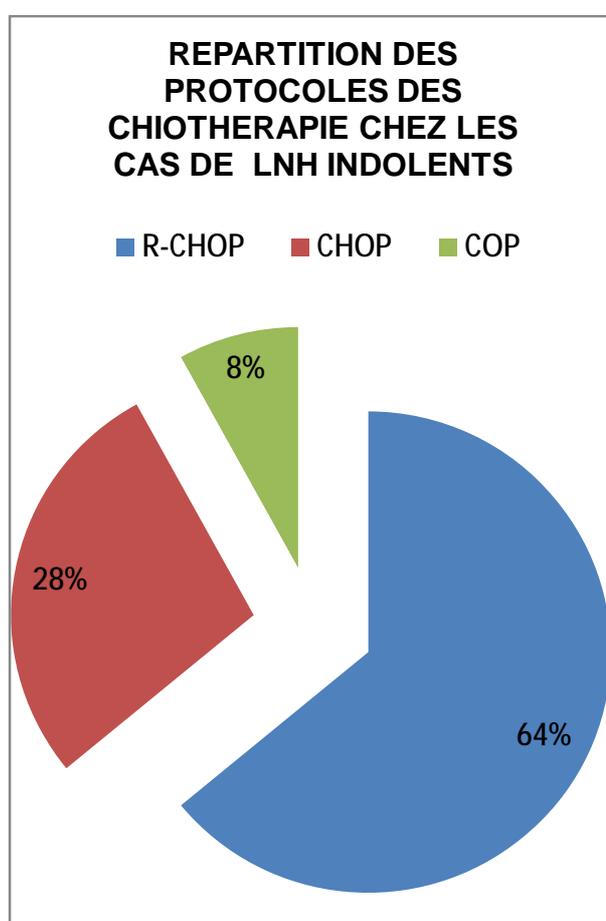


Figure 24 : Répartition des protocoles de chimiothérapie chez les LNH indolents

Par ailleurs, parmi les 356 patients traités pour LNH, 208 présentaient un CD20 positif au moment du diagnostic mais le RITUXIMAB n'a pu être administré que chez 148 de nos patients traités pour LNH tout type confondu, soit 41.57% des cas uniquement.

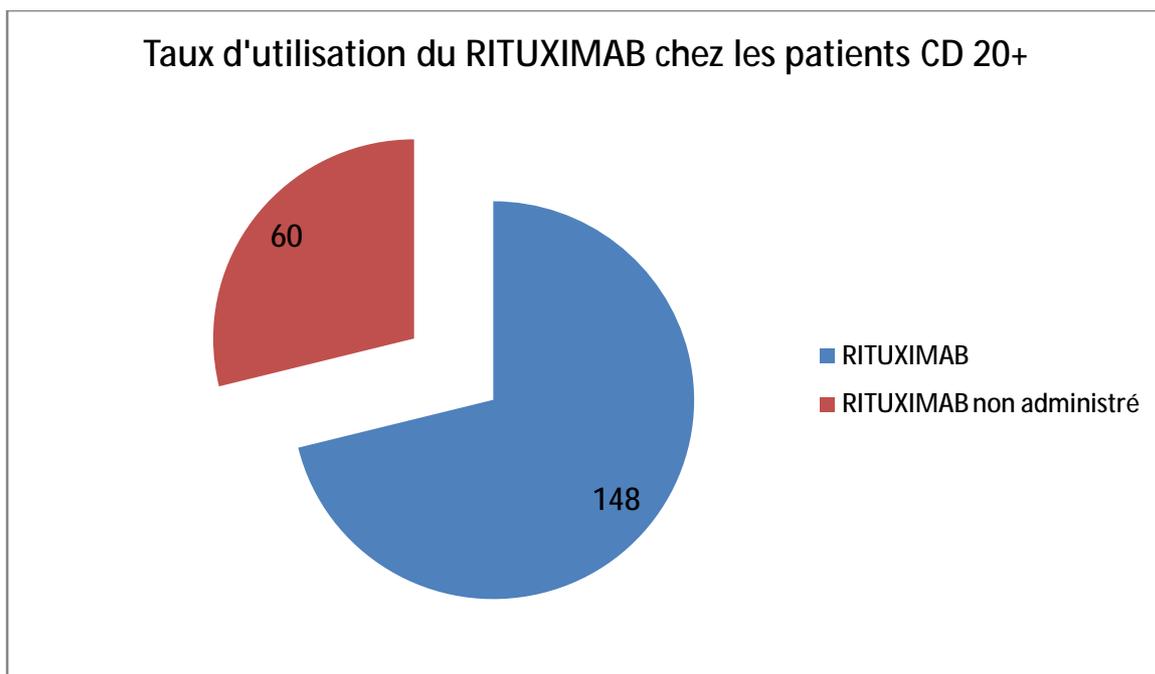


Figure 25 : Taux d'utilisation du Rituximab chez les patients à CD20+

Parmi les 36 cas de LNH T, 24 ont été traité par CHOP, 4 par CHOEP, 4 par COP vu l'âge et l'état cardiaque et 4 patients n'ont pas bénéficié d'un traitement.

Par ailleurs, 18 patients avaient bénéficié de protocoles de chimiothérapie de 2ème ligne soit 5.6% des cas avec le protocole R-ice utilisé dans 55.55% des cas.

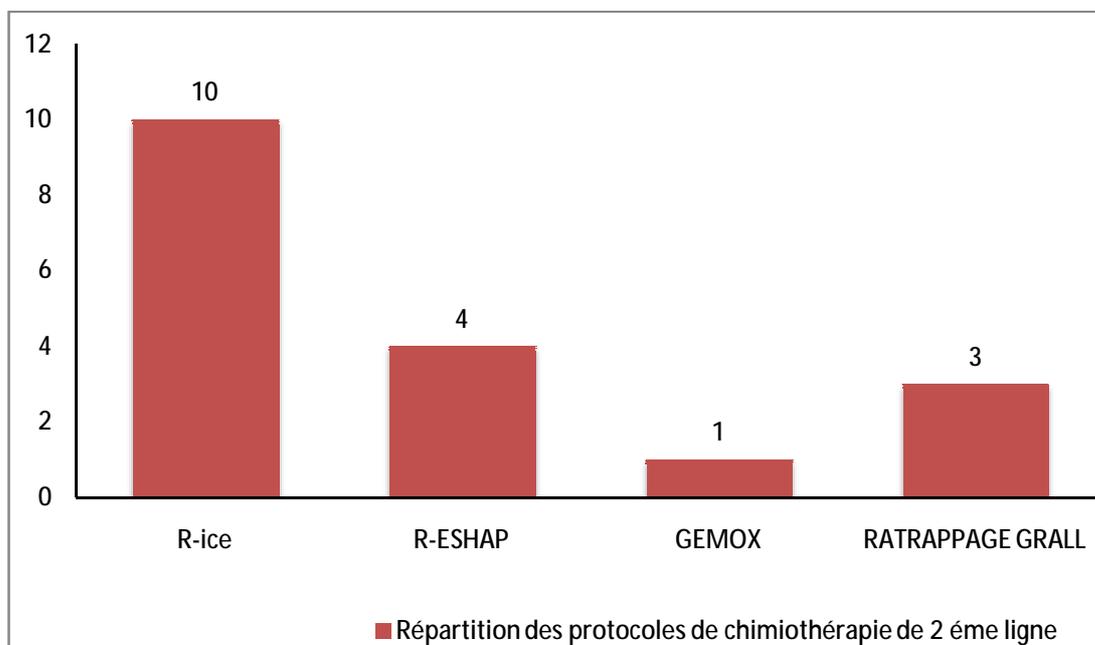


Figure 26 : Répartition des protocoles de chimiothérapie de 2ème ligne.

Par ailleurs, le MABTHERA était utilisé comme traitement de maintenance en cas de rémission complète pour éviter la rechute, il a été utilisé chez 41 patients.

2-Radiothérapie :

Dans notre étude, parmi les patients adressés pour radiothérapie, on a pu suivre 3 cas qui ont effectué une radiothérapie à Rabat, 2 cas ont reçu 36 séances pour tumeurs des parties molles (du muscle fessier) et un cas pour une tumeur osseuse et a reçu 40 séances.

Les complications de la radiothérapie n'ont pas été traité dans notre étude.

3-Greffes de CSH:

Dans notre étude, aucun cas n'a bénéficié d'une greffe de CSH.

V-EVOLUTION :

1-Complications liées aux traitements :

Dans notre étude, les complications tardives étaient rares, décelés chez 32 patients, soit 9% des cas traités. Les différentes complications se regroupent en complications thromboemboliques dans 10 cas, soit 31% (3 cas d'embolie pulmonaire), 11 cas de complications infectieuses, soit 35% avec 1 cas de lymphangite, 4 cas d'infections pulmonaires (1 aspergillose, 1 tuberculose, 1 pleurésie, 1 indéterminé), 2 complications neurologiques soit 6 % avec 1 cas de compression médullaire et 1 cas de syndrome de queue de cheval, ainsi qu'un 1 cas d'hépatite médicamenteuse soit 3%. On note que 8 cas ont développé une Leucémie soit 25% des cas.

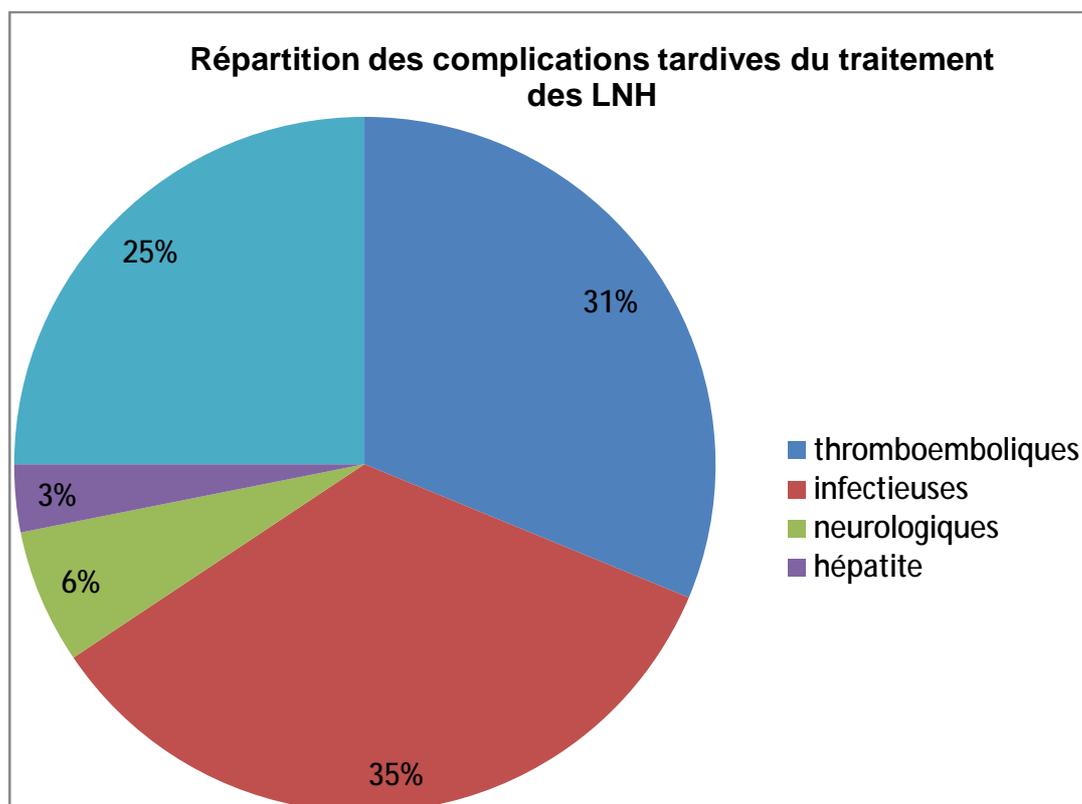


Figure 27 : Répartitions des complications tardives du traitement des LNH.

2-L'évolution globale des malades atteints de LNH :

Dans notre étude, on note que dans 70 cas, soit 20%, les patients n'ont pas pu être suivis car ils étaient perdus de vue, avaient décidé d'arrêter leur traitement après initialisation ou ne venaient pas en consultation de control après la fin du traitement.

Globalement, 80 des patients sont décédés soit 23% des cas traités ; dans 79 cas, le décès est survenu durant les traitements.

Par ailleurs, Le décès, de cause déterminée, était secondaire à un choc septique dans 9 cas, soit 48% des cas, à cause d'une leucémie dans 5 cas soit 26%, 3 cas d'embolie pulmonaire soit 16% des cas et 1 cas par compression médullaire soit 5 % des cas. Par ailleurs, on note le cas d'un malade décédé d'une insuffisance rénale avant le début du traitement.

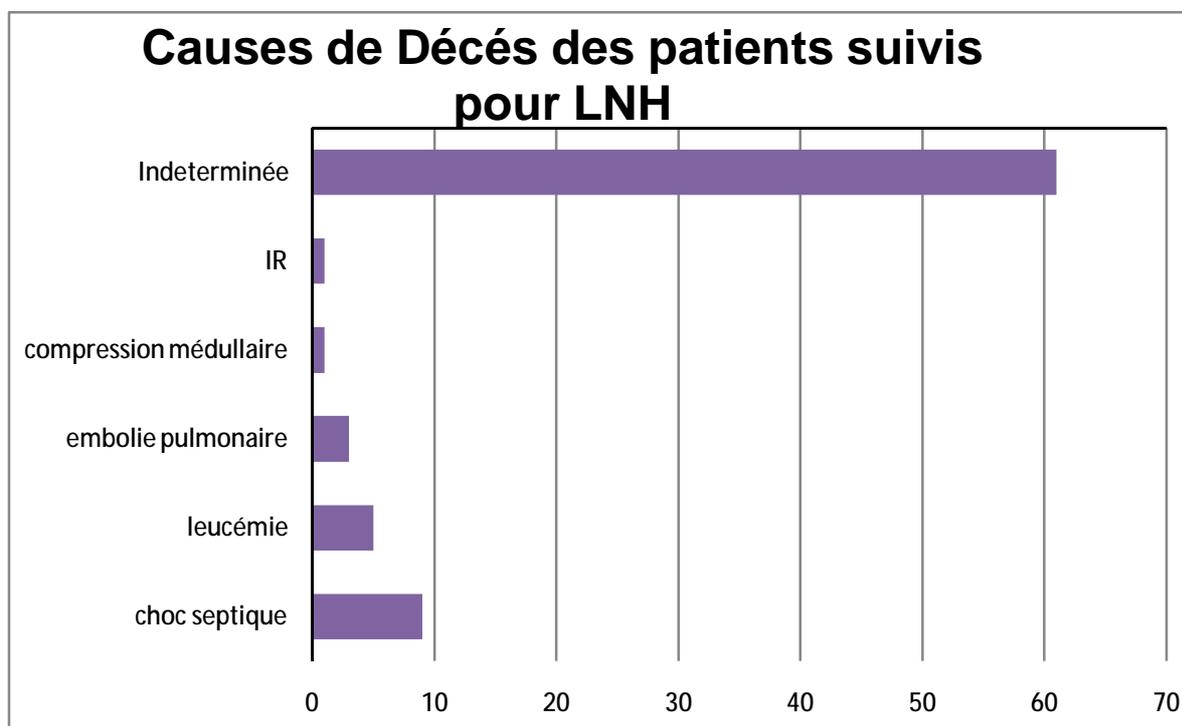


Figure 28 : Répartition des causes de décès des patients suivis pour LNH.

Notre étude a montré que chez 179 de nos patients une rémission complète a été observée soit 50 % des cas, une rémission partielle dans 15 cas soit 4% des cas mais on note aussi une rechute ou un état réfractaire au traitement dans 12 cas soit 3% des cas.

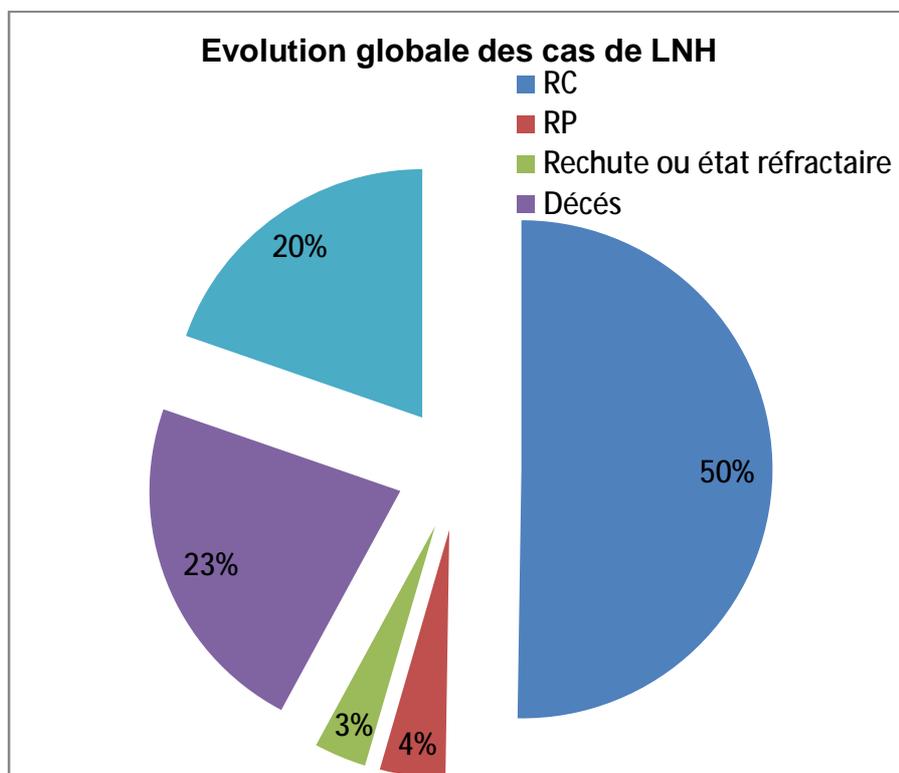


Figure 29 : Répartition de l'évolution globale des cas de LNH.

Dans notre étude, l'évolution dans le cas des LNH agressifs de type B à grandes cellules a été marquée, dans le cas de R-CHOP par un taux de rémission complète de 33 % et un taux de rechute de 17 %, dans le cas CHOP, le taux de rémission complète est de 32% des cas avec un taux de rechute de 33% . Tandis que l'évolution des LNH folliculaires a été marqué par un taux de rémission complète dans 37.5% et un taux de rechute de 50%.

Le MABTHERA utilisé comme traitement de maintenance a permis de diminuer le taux de rechute de 2% et il a été utilisé chez 41 patients.

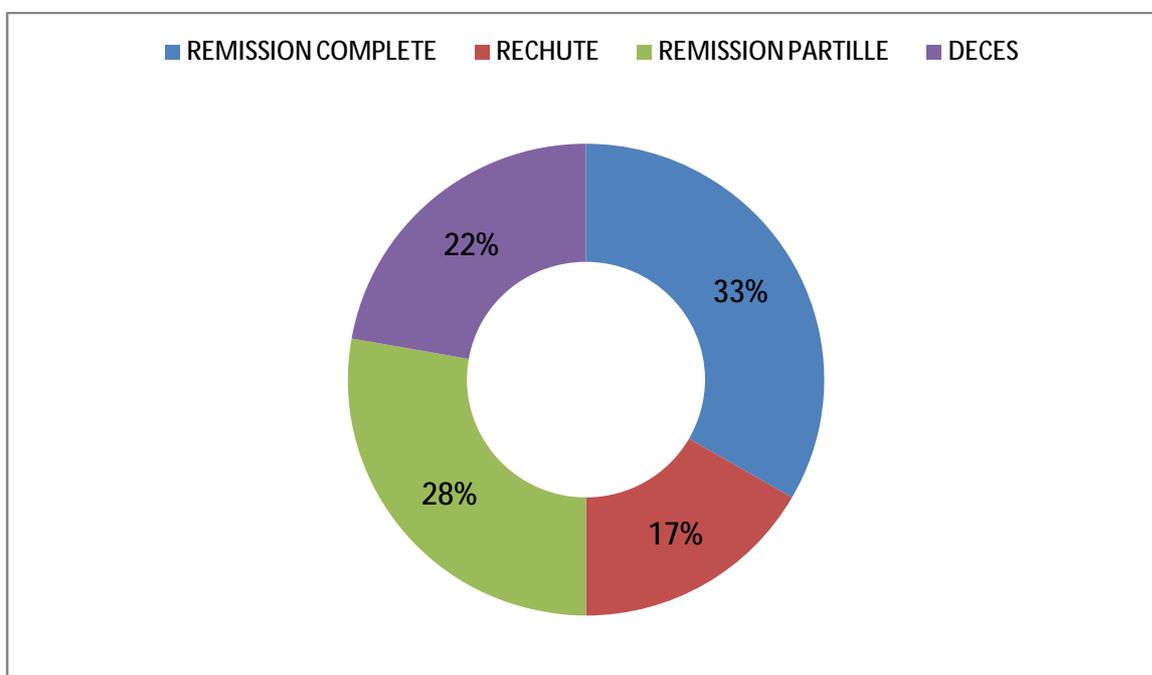


Figure 30 : Répartition de l'évolution des LNH de type B à grande cellules.

Dans notre étude, on note qu'un examen PET-Scanner a été indiqué chez 12 patients soit 3.37% des cas traités, dans les cas où il y avait un doute sur la rémission complète (8 cas) ou une rechute (2 cas), voire chaque fois qu'on a un doute sur l'existence d'une masse résiduelle ou une masse fibrosée au scanner (2 cas). 2 de nos patients n'ont pas pu réaliser le PET-Scanner, dans 5 cas le PET-Scanner était normal soit 50%, une masse résiduelle a été identifiée dans 4 cas soit 40 % et un cas qui a objectivé l'existence de foyers évolutifs gg sus-diaphragmatiques et sous diaphragmatiques. Dans 80 % des cas il s'agissait de cas de LNH agressifs dont 50% des LNH de type B à grandes cellules.

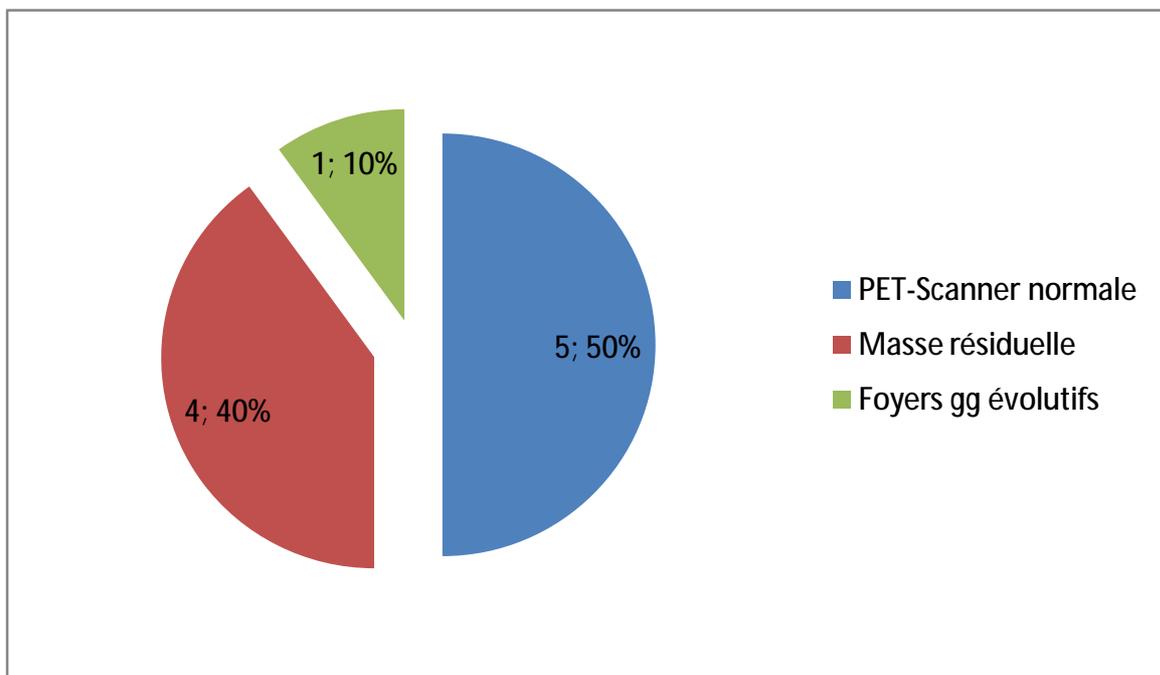


Figure31 : Répartition des résultats du PET-Scanner.

ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS

Notre analyse statistique a pour but essentiel de dégager les différents facteurs pronostiques influençant les LNH.

1-L'âge :

L'âge moyen de survenue des LNH est de 55 ans avec deux âges extrêmes : 16 ans et 93 ans.

La tranche d'âge entre 40 et 93 ans semble être la plus touchée avec un taux de 70 %.

L'analyse statistiques montre une relation significative entre l'avancé dans l'âge et la survenue des LNH. L'âge avancé constitue un élément de pronostic pejoratif ($p=0.031$).

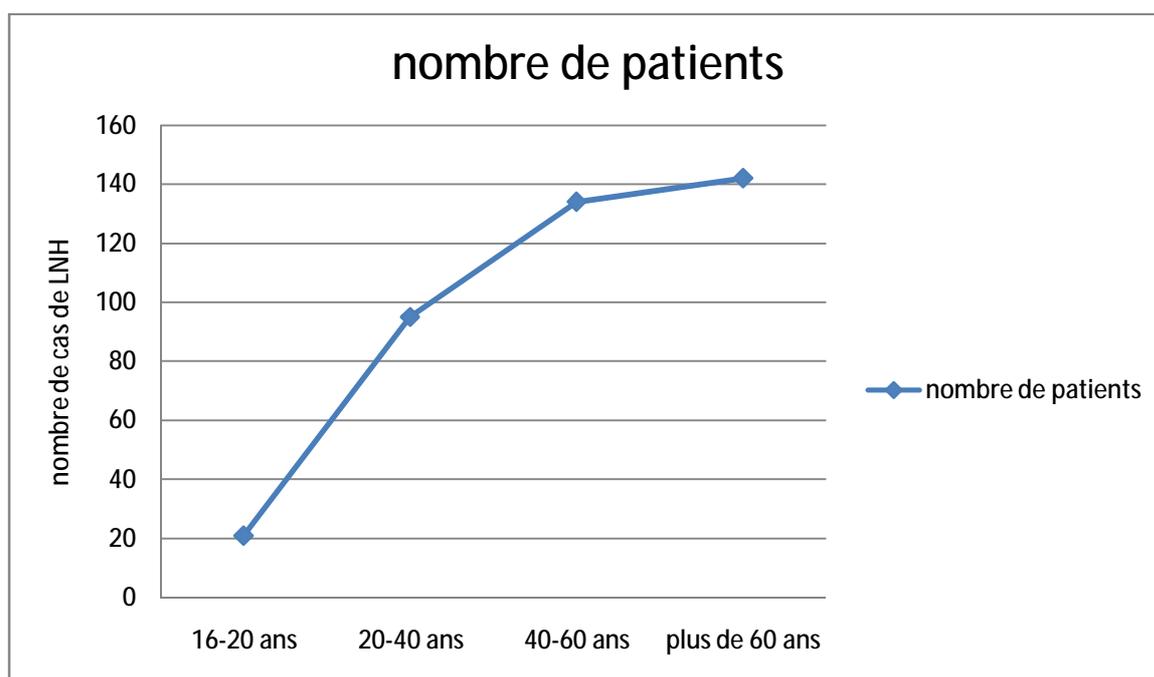


Figure32 : Répartition du nombre de cas de LNH selon l'âge.

Le tableau suivant montre le pourcentage des cas de LNH selon l'âge.

Tableau X : Pourcentage des cas de LNH selon l'âge.

Age	Nombre	Pourcentage	Valeur p
16-20 ans	21	6°/°	<i>p=0.031</i>
20-40 ans	95	24°/°	
40-60 ans	139	34°/°	
Plus de 60 ans	142	36°/°	
Total	392	100°/°	

Chez les adultes âgés de plus de 60 ans, Avec la tranche d'âge la plus touchée est entre 60 et 70 ans avec un taux de 57 °/°.

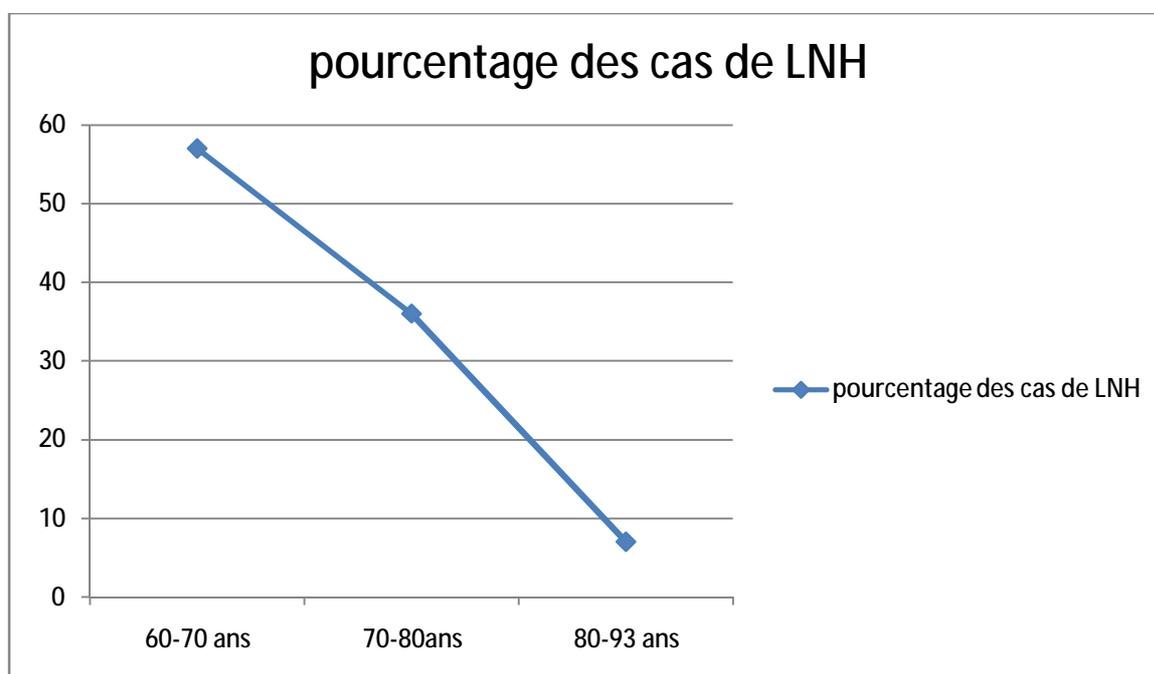


Figure 33: Pourcentage des atteintes de LNH dans le groupe des adultes âgés de plus de 60 ans.

2-Le sexe :

L'analyse de nos résultats montre une prédominance du sexe masculin avec un taux de 61% tout âge confondu. La sex- ratio étant de 1.57.

Le tableau suivant montre la répartition des LNH selon le sexe et l'âge.

Tableau XI : Répartition des LNH selon le sexe et l'âge.

	16-20	20-40	40-60	PLUS DE 60 ANS	Valeur <i>p</i>
Masculin	14(3.57%)	59(15.01%)	84(21.42%)	83(21.17%)	<i>p</i> =0.6
Féminin	7(1.78%)	6(1.18%)	50(12.75%)	59(15.01%)	
Sex-ratio H/F	2	1.63	1.68	1.40	

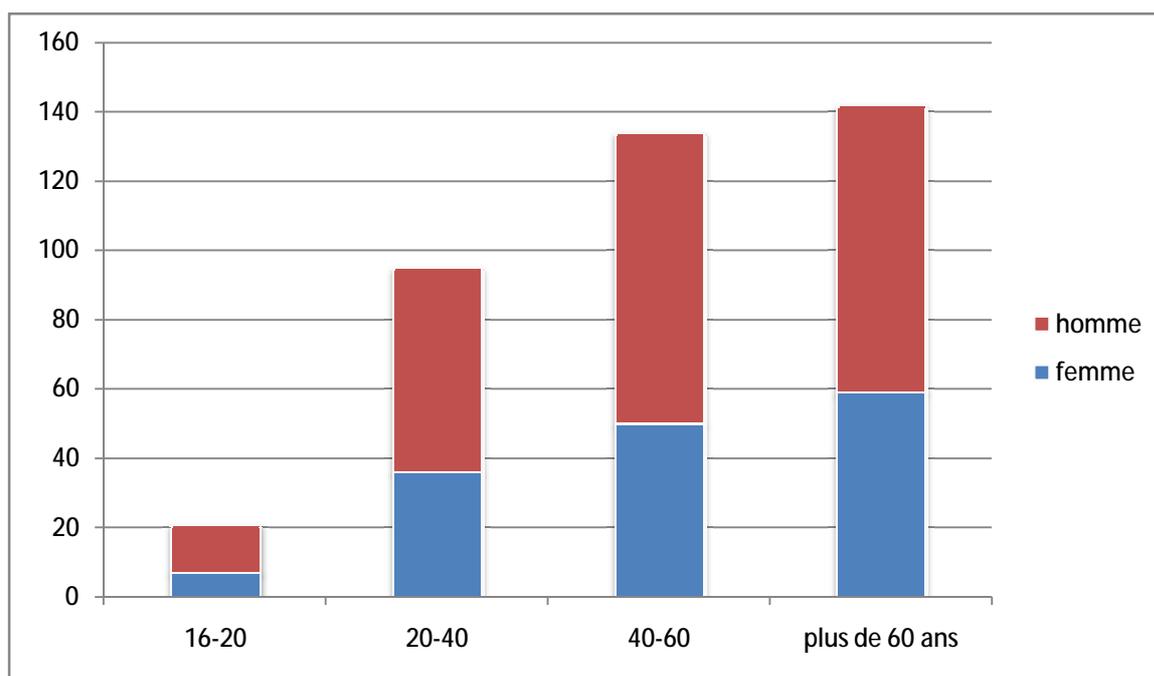


Figure 34 : Répartition des cas de lymphomes chez les hommes et les femmes selon l'âge.

3-Les origines géographiques et le niveau socioéconomique:

L'analyse statistique a montré que Fès était le lieu d'origine dans 91% des cas cependant les patients résidaient dans différentes régions du Maroc dont 67% à Fès. Le caractère urbain ou rural du lieu d'habitation n'a pas pu être déterminé. On ne note pas, dans notre analyse, une influence des origines sur le pronostic ($p=0.176$).

Le tableau suivant nous montre cette influence :

Tableau XII : Influence de l'origine sur le pronostic.

Origine	Pronostic favorable	Pronostic défavorable	Valeur p
Fès	76.10 %	12.7%	0.176
autres	10.4%	0.8%	
Total	88.7%	11.3%	

Par ailleurs, le niveau socioéconomique était bas dans la 67% des cas avec une absence de couverture sociale dans 80% des cas .Le niveau socioéconomique n'a pas d'influence significative sur le pronostic ($p=0.3$).

4-Les aspects cliniques et para-cliniques du diagnostic positif et stadification des LNH:

Les LNH, dans notre analyse, présentaient des tableaux cliniques polymorphes dominés par les signes généraux dans 91.11% des cas et les poly-adénopathies dans 57% des cas.

Le diagnostic positif s'est reposé essentiellement sur la biopsie ganglionnaire dans 67.86% des cas.

Les LNH de type B sont majoritaires dans 94°/° des cas avec les lymphomes agressifs présents dans 70.66°/° des cas. Le LNH de type B à grande cellules représentent 70.91°/° des cas.

Dans notre analyse statistique, le stade IV et III représentent un taux de 84°/°. Le stade de la maladie est influencé par l'âge, le sexe et les signes d'évolutivité cliniques.

*Les groupes d'âge de 40 à 60 et plus de 60 ans sont associés à une extension plus importante de la maladie.

Le tableau suivant montre la répartition des différents stades selon l'âge. On retrouve un stade III et IV dans 60,4°/° des LNH dans la tranche d'âge 40 à 60 ans et au delà de 60 ans.

Tableau XIII: Répartition des différents stades des LNH selon L'âge.

Age	Stade I	Stade II	Stade III	Stade VI	Valeur <i>p</i>
16-20 ans	2(0,5%)	3(0,8%)	4(1,0%)	12(3,1%)	<i>p=0.43</i>
20-40 ans	4(1,0%)	15(3,9%)	10(2,6%)	63(16,4%)	
40-60 ans	7(1,8%)	11(2,9%)	22(5,7%)	96(24,9%)	
Plus de 60 ans	12(3,1%)	11(2,9%)	19(4,9%)	94(24,4%)	
Total	21(100,0%)	92(100,0%)	136(100,0%)	136(100,0%)	

*On constate une influence du sexe sur l'extension de la maladie étant donné que le nombre d'hommes dépasse presque toujours celui des femmes dans tous les stades de l'atteinte lymphomateuse.

Le tableau suivant montre l'influence du sexe sur le stade des LNH.

Tableau XIV : influence du sexe sur le stade des LNH.

Le sexe	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV	Valeur p
Masculin	19(4,9%)	26(6,8%)	29(7,5%)	162(42,1%)	$p=0.239$
Féminin	6(1,6%)	14(3,6%)	26(6,8%)	103(26,8%)	

*Les signes d'évolutivité clinique : Il existe une proportionnalité entre la fréquence des signes d'évolutivité des LNH et leur extension. Cette tendance est significative pour les stades III et IV.

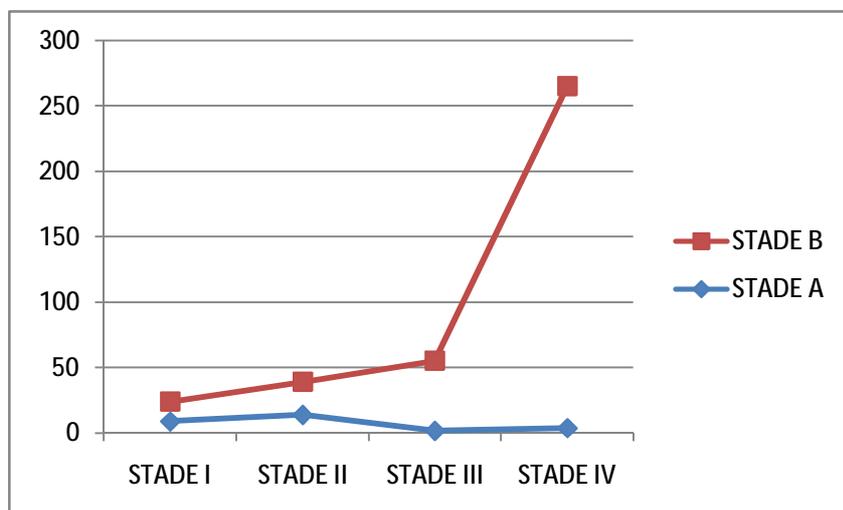


Figure 35: Variation des signes d'évolutivité des LNH selon le stade des LNH.

Le tableau suivant montre la répartition de l'évolutivité clinique selon le stade des LNH. Les signes d'évolutivité sont retrouvés dans 91.1% tout type confondu.

Tableau XV : Influence de l'évolutivité clinique sur le stade de la maladie.

Stade	Signes d'évolutivité		Valeur p
	Stade A	Stade B	
Stade I	5 (1.3%)	15 (3.9%)	$p=0.6$
Stade II	2 (0.5%)	25 (6.5%)	
Stade III	2 (0.5%)	53 (13.8%)	
Stade IV	4 (1.0%)	261 (67.8%)	

*Le type histologique :

L'analyse statistique du type histologique des LNH sur l'extension de la maladie reste non significative ($p=0.12$).

Le tableau suivant montre les différents types histologiques et leur répartition selon le stade de la maladie.

Tableau XVI : Influence du type histologique B et T des LNH sur le stade de la maladie.

	Lymphomes type B	Lymphomes Type T	Valeur p
Stade I	38%	15%	$p=0.12$
Stade II	38%	50%	
Stade III	6%	10%	
Stade IV	40%	25%	
Total	100	100	

5-L'analyse des facteurs de mauvais pronostic :

Cette analyse a été basé une analyses individuelle des différents facteurs et par la suite sur les scores pronostiques IPI, FLIPI qui ont permis d'établir plusieurs groupes a risque.

Le tableau suivant présente tous les éléments cliniques, biologiques et histologiques pouvant influencer le pronostic :

Tableau XVII: Analyse de l'influence des différents paramètres sur le pronostic des LNH.

	Facteurs de mauvais pronostic		Valeur <i>p</i>
	<i>Oui</i>	<i>Non</i>	
Age plus de 60 ans			
Oui	9.9°/°	49.9°/°	0.031
Non	3.7°/°	36.6°/°	
Sexe			
Masculin	7.3°/°	8.53°/°	0.219
Féminin	6.2°/°	33.5°/°	
Bas niveau socioéconomique			
Oui	19.5°/°	67°/°	0.3
Non	60.7°/°	41°/°	
Antécédents et tares associées			
Oui	3.4°/°	16.6°/°	0.22
Non	10.1°/°	69.9°/°	
Etat général indice ECOG			
0-1	11.3°/°	83.1°/°	0.002
2-4	2.3°/°	3.4°/°	
Evolution de la maladie			
Moins de 6 mois	40°/°	67°/°	0.306
Plus de 6 mois	7.1°/°	33°/°	
Signes généraux			
Non	0.6°/°	1.8°/°	0.309
oui	13.7°/°	84.3°/°	
Nombre de gg atteints			
Moins de 3 groupes	10.5°/°	28.2°/°	0.1
Plus de 3 à 4 groupes	3.1°/°	58.2°/°	
Nombre d'organes atteints			
0-1	77°/°	13.2°/°	0.2
Plus de 1	23°/°	32.6°/°	
Stade III et IV			
Oui	84°/°	13.2°/°	0.376
Non	16°/°	42.3°/°	
Taux de LDH			
Normal	58.6°/°	7.1°/°	0.133
Augmenté	30°/°	13.5°/°	
Taux d'hémoglobine moins de 12g/dl			
Oui	0.0°/°	7°/°	0.023
non	13.5°/°	79.4°/°	
Type histologique			
B	12.5°/°	30.4°/°	0.12
T	5.9°/°	62.2°/°	
CD20			
Positif	60.6°/°	30.9°/°	0.236
négatif	15.4°/°	4.5°/°	

L'analyse selon les scores pronostic a permis de déterminer le taux de risque.

Dans le cas de LNH agressifs type B à grandes cellules, l'index IPI, a montré que dans 61.6 % des cas le pronostic était intermédiaire, 26.2% ont un bon pronostic et 22.7% seulement un mauvais pronostic. L'appartenance à un groupe à risque élevé ne semble pas influencer le décès (p=0.13).

Le tableau suivant montre l'influence du groupe à risque sur l'évolution :

Tableau XVIII: Pronostic selon l'index IPI.

IPI	Evolution favorable	intermédiaire	Défavorable	Valeur <i>p</i>
faible	7.2%	14%	4.7%	<i>p=0.13</i>
Faible intermédiaire	9.7%	22.2%	3.9%	
Intermédiaire haut	8.2%	21.1%	1.9%	
haut	1.1%	4.3%	12.2%	
Total	26.2%	61.6%	22.7%	

Pour le score FLIPI, des lymphomes folliculaires 54%, présentait un mauvais pronostic. Chez les sujets âgés de plus de 60 ans, le pronostic était péjoratif dans plus de 80 % des cas, l'âge avancé étant un facteur influençant le pronostic (p=0.031).

6-Analyse thérapeutique et évolution:

Dans notre analyse statistique, la poly-chimiothérapie constitue le traitement de base des différents LNH.

Le R-CHOP constitue le protocole le plus utilisé dans 41.57% des cas suivi du CHOP utilisé dans 26.12% des cas de LNH tout type confondu.

Dans le cas des LNH agressifs, dans 61% des cas de LNH de type B à grande cellules, majoritaires dans notre série, le R-CHOP a été utilisé suivi du CHOP dans 28% des cas.

Le tableau suivant montre d'utilisation du R-CHOP et du CHOP selon le type histologique :

Tableau XIX: Répartition des protocoles de chimiothérapies selon le type histologique.

	R-CHOP	CHOP	Valeur <i>p</i>
LNH B à grandes cellules	116(45.13%)	54(21.01%)	<i>p=0.001</i> (LNH B grandes cellules et T)
Lymphoblastiques	0(0.0%)	0(0.0%)	
Burkitt	0(0.0%)	1(0.38%)	
MALT	13(5.05%)	6(2.33%)	
MANTEAU	19(7.39%)	2(0.56%)	
LNH à petite cellules	0(0.0%)	5(1.94%)	
Lymphocytaires	0(0.0%)	1(0.38%)	
LNH type T	40(15.56%)	2(2.33%)	

L'analyse statistique a montré le taux globale de rémission complète est de 50 % des cas, 4 % de rechute avec un taux élevé de décès chiffré à 20% et 23% de perdus de vue.

Dans le cas des LNH type B à grandes cellules, le taux de rémission complète est de 33%, 17% de rechute et 22% de décès et 28% de rémission partielle.

L'utilisation du Rituximab semble influencer l'évolution de la maladie. En fait, la non utilisation du RITUXIMAB constitue un facteur de risque de rechute.

Tableau XX: Influence de l'utilisation du Rituximab en association CHOP sur l'évolution des LNH.

	CHOP	R-CHOP	Valeur <i>p</i>
Rémission complète	10.4 %	14.9%	<i>p</i> =0.002
Rémission partielle	32.5%	26.6%	
Rechute	14.0%	1.6%	
Taux de décès	12.1%	1.4%	

Dans le cas de rémission complète, L'utilisation du MABTHERA, comme traitement de maintenance semble avoir un effet positif sur le pronostic car il permet de prévenir les rechutes ; aucun cas de rechute n'a été recensé chez le groupe ayant utilisé Mabthéra contre 2% de taux de rechute dans le groupe ou Mabthéra a été indiqué mais non utilisé.

Le taux de décès qui reste élevé de est influencé par l'âge avancé (*p*=0.031) ainsi que L'ECOG (*p*=0.002).

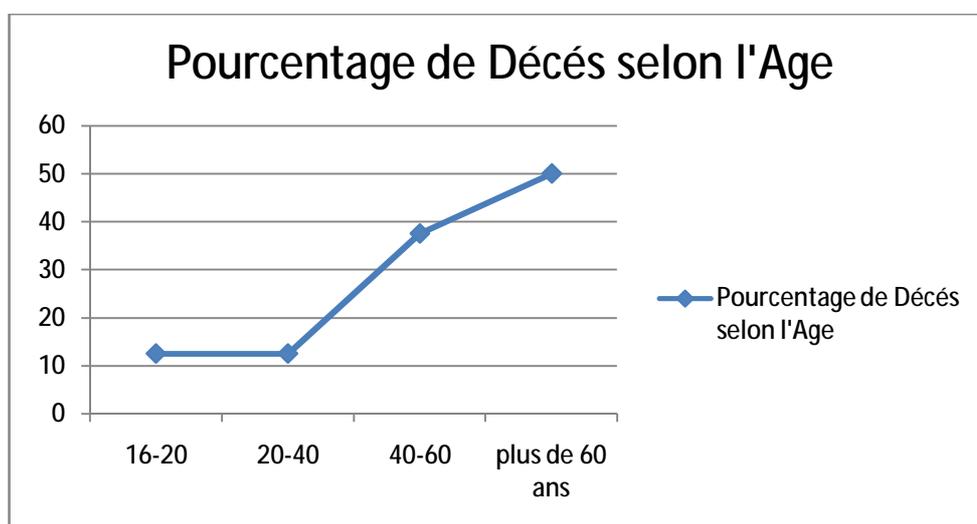


Figure 36: Taux de décès selon l'âge.

Par contre le décès ne semble pas être influencés par le stade (*p*=0.376), l'IPI défavorable (*p*=0.13) ou encore les tares associés (*p*=0.227).

DISCUSSION

A-Profil épidémiologique des LNH au service de Médecine

Interne :

1-Fréquence :

De l'année 2003 à 2012, 392 cas de LNH ont été diagnostiqués et suivis au service de Médecine Interne du CHU de Fès.

On a pu étudier les dossiers médicaux de chaque malade et en extraire les différents éléments épidémiologiques, cliniques, para-cliniques et thérapeutiques afin de pouvoir réaliser notre série d'étude rétrospective et descriptive.

1-La fréquence des LNH en Médecine Interne:

Le LNH constitue la pathologie la plus recrutée des hémopathies malignes diagnostiquées au sein du service de Médecine interne avec 44°/° des hémopathies. On note une recrudescence des cas de LNH pendant les dix dernières années ce qui rejoint le peu de données marocaines dont nous disposons et les données mondiales des LNH.

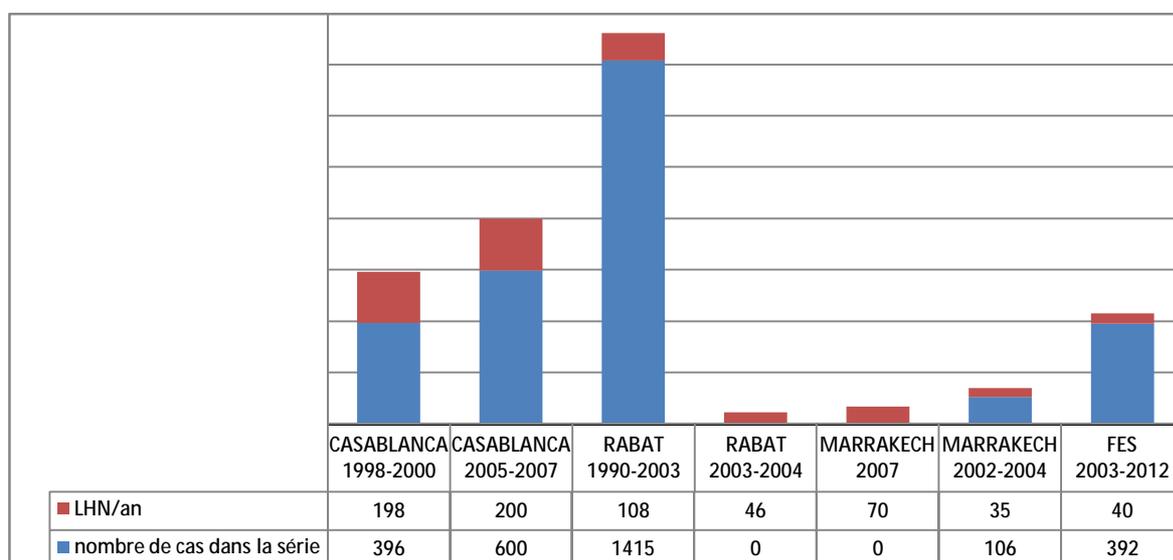


Figure 35 : Répartition des cas de LNH au niveau national.

*CASABLANCA 1998-2000 : PR.Quessar Hôpital 20 AOUT

*CASABLANCA 2005-2007 : Ministère de la santé

*RABAT 1990-2003 : PR Errihani Institut national d'oncologie.

*RABAT 2003-2004 : PR Doghmi & Dr Ichou, Hôpital militaire d'instruction.

*MARRAKECH 2002-2004: Soufiane Y, Salam S, Tahri A, Bouras N, El-Attar H, Belabidia B, Mahmal L. Service d'hémo-oncologie, hopital Ibn Tofail, CHU Mohamed VI, Marrakech, *Marrakech 2007 : institut Lalla SALMA du cancer.

2-Age :

La survenue de LNH est corrélée à l'âge, 36°/° des cas de LNH sont âgés de plus de 60 ans avec 57°/° âgés entre 60 et 70 ans et 36°/° entre 70 et 80 ans. Le groupe d'âge le plus concerné est celui de 40 à 60 ans et au delà de 60 ans. Les âges extrêmes sont de 16 et 93 ans. La moyenne d'âge est de 55 ans. Ceci rejoint les données de certaines études Marocaines. (Profil Mikdam, 26,27)

3-Sexe :

La prédominance masculine dans notre étude est notée dans notre étude avec 61°/° des cas de sexe masculin et 39°/° des femmes de sexe féminin. La sex-ratio étant de 1.57.

4-Origine :

Les cas de LNH recensés dans notre étude provenaient de toutes les régions du Maroc mais on note une majorité des cas qui étaient originaires et habitant la région de Fès, Taounate et Taza. Avec 91°/° des cas sont originaire de Fès.

5-Niveau socio-économique et prise en charge sociale :

Sur les 392 cas étudiés, on note que dans 67°/° des cas avaient un niveau socioéconomique bas et 80°/° des cas ne possédaient pas de couverture sociale ni d'assurance maladie. Ceci entrave considérablement la démarche de prise des LNH. Depuis l'intégration du programme d'aide aux patients cancéreux au CHU Hassan II dd Fès, programme soutenu par la Fondation Lalla Salma, nous avons observé une grande amélioration dans la qualité de prise en charge de nos patients, si bien que les moins démunis accèdent aux thérapies ciblées malgré leur coût exorbitant.

Ajouté à cela, le système du RAMEL mis en place depuis peu a pu effacer les inégalités de prise en charge liées au statut socio-économique du patient. Nous, les praticiens, nous ne pouvons qu'applaudir ce genre d'initiative car elles nous permettent de traiter nos patients selon les standards internationaux. Malgré tous ces efforts, nous observons des périodes de pénurie de médicaments qui rendent la prise en charge difficile.

B- Le diagnostic positif des LNH :

1-Antécédents :

La majorité des patients ne possédaient aucun antécédent soit 77%. Les autres antécédents qui pouvaient entrer dans le cadre de facteurs de risque influençant l'apparition de la maladie ou encore le traitement du LNH étaient dans 9% cardiovasculaires, 3% pleuro-pulmonaires, 4% infectieuses avec des infections à VIH et hépatite B et C. A noter que dans 6 % des expositions au Tabac, alcool et produits de mine ont été établis. Malgré ceci, le caractère rétrospectif de l'étude n'a pas pu établir de façon plus précise les facteurs de risque.

2-Circonstances de Découverte et données de l'examen clinique :

Les Tableaux de LNH présentés par nos patients étaient polymorphes dominés par l'atteinte ganglionnaire dans 54% des cas, et les signes généraux dans 85% des cas.

3-Données de l'examen para-clinique et diagnostic positif :

Le diagnostic positif de LNH a pu être établi dans 67.86% des cas par biopsie ganglionnaire, et dans 18.37% des cas par une biopsie gastrique.

Les LNH gg représentaient 67,86 %°, gastriques 18.37%° et 4.84 %° localisation ORL.

Par ailleurs, les lymphomes de type B sont majoritaires avec 94%° des cas de LNH, avec une prédominance de lymphomes à grandes cellules agressifs dans 70.91%° des cas. Le Lymphome de MALT dominait les cas de LNH indolents avec 8.16%° des cas. Ce qui s'oppose à certaines études japonaises mais rejoint les tendances du monde occidental. (29)

4-Le délai d'évolution avant le diagnostic des LNH :

Le délai d'évolution reste long à moins 6 mois dans 67 %° des cas ce qui influence négativement la prise en charge. Les patients arrivent à 84%° au stade III et IV de Ann Arbor. Ceci, comparé aux autres données marocaines, est supérieur en pourcentage. (26, 27) Ceci est peut-être expliqué par le fait que la région de Fès Boulemane représente une région qui s'enclave entre les montagnes rendant l'accès aux soins plus difficiles.

5-Les Stades selon Ann Arbor :

La majorité des patients sont diagnostiqués à un stade tardif de la maladie avec 69 %° des cas stade IV et 15 %° au stade III de la classification d'Ann Arbor et plus le délai de découverte du LNH est long plus le stade de diagnostic est tardif ce qui influence défavorablement le pronostic des patients.

C-la Prise en charge thérapeutique et Evolution :

Uniquement 89°/° de nos patients ont pu être traités car 70 cas étaient perdus de vue, ou encore avaient pris la décision de ne pas initier un traitement malgré le diagnostic de LNH.

Le protocole R-CHOP a été utilisé dans 41.5°/° des cas et le protocole CHOP dans 26.1°/° des cas.

Le taux de rémission totale était de 50°/° des cas et de rémission partielle de 4°/° des cas et 3°/° des cas avaient connu une rechute. On a connu 20°/° de décès. Ces résultats nous paraissent acceptables compte tenu de notre contexte. Par contre, le taux de perdue de vue reste élevé à 23°/°.

Dans le cas des LNH agressifs de type B à grandes cellules majoritaires, le R-Chop reste le protocole Gold standard utilisé dans 61°/° des cas et qui a pour résultats 33 °/° de rémission complète et 17°/° de taux de rechute .Ceci est moins significatifs que les données mondiales. (Étude Bertrand Coiffier 31).

L'utilisation du RITUXIMAB permet de prévenir considérablement les rechutes ; chez le groupe ou le RITUXIMAB a été utilisé le taux de rechute était de 1.6°/° uniquement contre 14°/° chez le groupe non traité par le RITUXIMAB, le taux de décès était nettement plus bas de 1.6 °/° contre 12.1°/°.

Dans le cas des lymphomes indolents folliculaires, le taux de rémission complète était de 37.5°/° mais le taux de rechute était élevé à 50°/°.

L'utilisation de MABTHERA comme traitement d'entretien a permis d'améliorer le taux de rechute de 2°/° mais ces données restent non significatives par rapport aux données mondiales (Résultats PRIMA 32).

On a noté des complications du traitement dans 9°/° des avec 35°/° d'origine infectieuses, 31°/° d'origine thromboemboliques et 25°/° des cas l'apparition d'une leucémie.

Le taux de décès est influencé par l'âge avancé ($p=0.031$) ainsi que l'ECOG indice de l'état général ($p=0.002$) ainsi que le taux d'hémoglobine moins de 12g/dl ($p=0.023$). Par contre il n'existe pas une relation significative entre le stade avancé du LNH ($p=0.376$), l'IPI défavorable ($p=0.13$) ou encore le type histologique ($p=0.12$)

RECOMMENDATIONS

A l'issue de notre étude, on a pu établir plusieurs recommandations qui ont pour but de :

1. Raccourcir le délai de découverte de la maladie,
2. Permettre un meilleur accès à la prise en charge,
3. Permettre un suivi prolongé des cas de LNH afin de pouvoir établir une moyenne de survie.

Ces recommandations concernent :

D'une part la population générale :

- Etablir un programme de sensibilisation pour inciter à une consultation précoce devant tout signe alarmant ;
- inciter les malades à l'adhésion aux programmes de prise en charge sociale pour pouvoir accéder à une meilleure PEC ;
- inciter les malades à s'organiser au sein de groupes associatifs
- Inciter les malades à un bon suivi des traitements des LNH ;
- Bien expliquer aux malades que le suivi de la maladie est une étape importante de PEC des LNH afin de réduire le taux de perdus de vue.

D'autre part, des mesures concernant le diagnostic et la PEC au sein du milieu hospitalier :

- Veiller à une élaboration plus précise des différents facteurs de risques pour permettre des études nationales et des recherches épidémiologiques plus précises.
- Etablir une fiche signalétique des LNH disponibles dans tous les services afin de faciliter et d'orienter l'examen initial et la prise en charge initiale.
- Veiller à maintenir cette collaboration pluridisciplinaire afin de permettre d'établir un bilan d'extension et une étude

anatomopathologique dans le plus bref délai ; une priorité doit concerner tout les types de cancers.

- Veiller à une bonne explication de la maladie pour une bonne adhésion aux programmes du suivi des LNH.
- Finalement, au niveau national :
- La création d'un registre national des LNH permettra une meilleure observance de l'évolution des LNH au Maroc et permettra une meilleure comparaison avec les autres études internationales.

CONCLUSION

Au total, notre étude de série étalée sur 10 ans de Janvier 2003 à décembre 2012, nous a permis de recruter 392 cas de LNH, il s'agit d'une série importante et dont les résultats sont significatifs des efforts fournis au sein du service de Médecine Interne afin d'améliorer la prise en charge grâce à l'adhésion au programme Lalla Salma de lutte contre le cancer. Le centre d'hématologie de Fès draine une population importante de tous les âges et de toutes les régions du Maroc. La prise en charge des différents types de LNH a permis d'obtenir un taux de rémission importante de 50% et un taux de décès qui reste correcte de 20%. Ceci dit, il est impératif de souligner, que pour de meilleurs résultats dans le futur, il faut améliorer le suivi des patients pour diminuer le taux de perdu de vue qui reste assez important de 23%, améliorer l'accès au traitement et diminuer le délai de diagnostic de la maladie, en collaborations avec tous les autres services concernés.

RESUME

RESUME

Les LNH sont des hémopathies lymphoïdes caractérisées par une infiltration à point de départ ganglionnaire ou extra-ganglionnaire par des cellules lymphoïdes malignes et monoclonales issues soit de la lignée B soit de la lignée T.

Les LNH constituent le 5ème cancer au niveau mondial, Leur incidence a augmenté considérablement pendant les 20 dernières années ; la plus forte augmentation a été noté aux Etats unies, suivie de l'Union Européenne et puis le Japon.

Notre étude de série de type rétrospectif, qui s'étalait sur une période de 10 ans de 2003 à 2012, visait à dresser un profil épidémiologique et à énumérer les différents éléments de diagnostic et de prise en charge des LNH. On a pu recruter dans ce but 392 cas de LNH diagnostiqués histologiquement et pris en charge au service de Médecine Interne au CHU Hassan II de Fès. L'analyse statistique s'est basée sur Les logiciels Epi.info.

Les résultats de notre étude ont démontré que L'âge moyen des patients était de 55 ans avec des extrêmes de 16 ans et de 93 ans dont 36°/° des cas plus de 60 ans. La prédominance masculine est visible, avec 61°/° des cas, la sex-ratio était de 1.57.91% des patients étaient originaires et habitant Fès. Le niveau socioéconomique était bas dans 67% avec une couverture sociale inexistante dans 80% .Le motif de consultation le plus fréquent est la constatation d'adénopathies dans 54% suivi des signes digestifs dans 9 % des cas. Le délai d'évolution avant consultation était de moins de 6 mois dans 67% des cas, de 6 mois à 1 an dans 24% des cas et de plus d'une année dans 9% des cas. La biopsie et Les localisations gg étaient prédominantes avec 67.86% des cas suivies des localisations digestives dans 18.37 % des cas. Les LNH agressifs sont majoritaires avec 70.91% de LNH B à grandes cellules, les lymphomes indolents sont dominés par le lymphome de MALT

avec 8.16% des cas. La majorité des cas de LNH étaient diagnostiqués au stade V et III de la classification d'Ann Arbor dans 84% .356 patient avaient reçu un traitement avec R-CHOP utilisée dans 41% des cas et CHOP dans 26% des cas ; 5.6% des cas traités de LNH ont reçu une chimiothérapie de 2ème ligne dont 55.5 % un protocole R-ice. L'évolution a été marquée par 50% de RC, 4% de RP et 3% de rechute, un taux de décès de 23% et un taux de perdu de vue de 20% . Des complications tardives décelées dans 9% des cas prédominées par les complications d'origine infectieuse dans 35% des cas et 25% de leucémie.

ABSTRACT

NHL are lymphoid malignancies characterized by an infiltration, with a nodal or extranodal starting point, of malignant and monoclonal lymphoid cells from either the line B or the line T.

NHL is the fifth cancer globally, their incidence has increased dramatically over the last 20 years, the largest increase was noted in the United States, followed by the European Union and Japan.

Our retrospective study, spread over a period of 10 years from 2003 to 2012, aimed to establish an epidemiological profile and to list the different elements of diagnosis and treatment of NHL. We have recruited for this purpose 392 cases of NHL, diagnosed histologically and taken care of in the department of Internal Medicine at the University Hospital Hassan II of Fez. Statistical analysis was based on the Epi.info software.

The results of our study showed that the average age of patients was 55 years with extremes of 16 and 93 years, with 36% of cases over 60 years. Male dominance is visible, with 61% of cases, the sex ratio was 1.57. 91% of patients were from and living in Fez. The socioeconomic level was low in 67% with no social coverage in %. The most frequent reason for consultation is the finding of lymphadenopathy in %, followed gastrointestinal symptoms in 9% of cases. The time evolution before consultation was less than 6 months in 67% of cases, 6 months to 1 year in 24% of cases and more than a year in 9% of cases. The biopsy and nodal location of NHL predominated with 67.86% of cases followed by digestive localizations 18.37% of cases. Aggressive NHL are the majority with 70.91% of large B-cell NHL, indolent lymphomas are dominated by MALT lymphoma with 8.16% of cases. The majority of cases of NHL were diagnosed in stage III and V of the Ann Arbor classification in 84%. 356 patients had received treatment with R-CHOP used in 41% of cases and CHOP in

26% No cases ; 5.6% of treated cases of NHL received second -line chemotherapy with R -ice protocol used in 55.5% of the cases. The evolution was marked by 50% of total remission, 4% of partial remission and 3 % of relapse, a death rate of 23% and a rate of lost sight of 20%. Late complications detected in 9% cases predominated by the complications of infectious origin in 35% of cases and 25% of leukemia.

ملخص

الأورام اللمفاوية الغير "هودجكينية" هي أورام خبيثة تتميز بتسلل خلايا لمفاوية خبيثة وحيدة النسل من نوع "ب" (B) أو نوع "ت" (T) بدأ من عقدة لمفاوية أو خارجها.

تعتبر الأورام اللمفاوية الغير "هودجكينية" السرطان الخامس على الصعيد العالمي، و قد ازداد معدل الإصابة بها بشكل كبير خلال السنوات العشرين الماضية، و لوحظت أكبر زيادة في الولايات المتحدة، يليها الاتحاد الأوروبي و اليابان .

إن دراستنا هي من نوع دراسات السلسلة بأثر رجعي، امتدت على مدى فترة 10 سنوات من 2003 إلى 2012، و تهدف إلى تحديد الخصائص الوبائية و قائمة العناصر المختلفة لتشخيص و علاج الأورام اللمفاوية الغير "هودجكينية". لقد جندت لهذا الغرض 392 حالة من الأورام اللمفاوية الغير "هودجكينية" شخضت تشريحيًا و عولجت في قسم الطب الباطني في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس. واستند التحليل الإحصائي على برنامج "أبي.انفو".

أظهرت نتائج دراستنا أن متوسط عمر المرضى كان 55 عاما مع النقيضين بين 16 و 93 عاما، مع 36% من الحالات أكثر من 60 عاما. لقد لوحظت هيمنة الذكور ب 61% من الحالات، و كان معدل الذكور للإناث 91.157% من المرضى من و يعيشون في فاس. وكان المستوى الاجتماعي والاقتصادي منخفضا في 67% مع عدم وجود التغطية الاجتماعية في 80%، والسبب الأكثر شيوعا للإستشارة الطبية هو اكتشاف اعتلال عقد لمفية في 54% تليها الأعراض المعدية في 9% من الحالات. كانت مدة تطور المرض قبل الإستشارة أقل من 6 أشهر في 67% من الحالات، من 6 أشهر إلى سنة في 24% من الحالات و أكثر من سنة في 9% من الحالات. حدد موقع الأورام اللمفاوية الغير "هودجكينية" داخل العقد اللمفاوية في 67.86% من الحالات يتبعها الجهاز الهضمي في 18.37% من الحالات. مثلت الأورام اللمفاوية الغير "هودجكينية" "العدوانية" الأغلبية مع 70.91% من نوع "ب" ذات الخلايا الكبيرة الحجم، ويهيمن على الأورام اللمفاوية الغير "عدوانية" سرطان MALT في 8.16% من الحالات. تم تشخيص معظم الحالات من الأورام اللمفاوية الغير "هودجكينية" في المرحلة الثالثة والرابعة من تصنيف "أن أربور" في 84% من الحالات، و 356 مريض تلقوا العلاج و استخدم بروتوكول العلاج الكيميائي CHOP-R في 41% من الحالات ونوع CHOP في 26% أي حالات؛ 5.6% من الحالات المعالجة تلقت علاجا كيميائيا من الخط الثاني و في 55.5% من الحالات استخدم بروتوكول Rice. لقد تم العلاج الكامل في 50% من الحالات، و علاج جزئي في 4% من الحالات و 3% حالة إنتكاسة، و معدل الوفيات 23% و معدل المفقودين من المتابعة 20%

لقد تم تشخيص المضاعفات المتأخرة في الكشف في 9% من الحالات و غلب عليها مضاعفات ذات الأصل المعدي في 35% من الحالات و 25% من سرطان الدم أو "اللوكيميا".

ANNEXES

ANNEXE1 :

Classification de l'état général du malade (OMS) :

-0 : Il n'y a pas d'atteinte de l'état général de santé, le malade mène une vie normale.

-1 : Il existe une fatigue, mais le malade peut vaquer à ses occupations quotidiennes et travailler.

-2 : Une forte fatigue oblige le malade à se coucher dans la journée, mais moins de la moitié de la journée. La malade ne peut plus travailler mais est encore capable de prendre soin de lui-même.

-3 : Le malade reste alité ou assis plus de la moitié de la journée. Le malade est dépendant pour certains actes de la vie quotidienne (ménage, courses, etc.)

-4 : Le malade ne peut plus se lever et ne peut pas prendre soin de lui-même. Nécessité d'une aide pour tous les actes de la vie quotidienne.

ANNEXE 2 : Lymphomes non hodgkiniens de type B selon la classification OMS 2008

Lymphomes non hodgkiniens de type B :

Groupe	Sous-type
Lymphome à précurseurs B	Lymphome ou leucémie lymphoblastique à précurseurs B
Lymphome à cellules matures B	<ul style="list-style-type: none">• Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)• Lymphome folliculaire• Lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) de la zone marginale extraganglionnaire (lymphome MALT)• Leucémie lymphoïde chronique et lymphome à petits lymphocytes• Lymphome à cellules du manteau• Leucémie prolymphocytaire B• Lymphome lymphoplasmocytaire• Lymphome de la zone marginale splénique• Lymphome de la zone marginale ganglionnaire• Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B• Lymphome intravasculaire à grandes cellules B• Lymphome primitif des séreuses• Lymphome de Burkitt

Lymphomes non hodgkiniens de type T ou NK :

Groupe	Sous-type
Lymphome à précurseurs T	à Lymphome ou leucémie lymphoblastique à précurseurs T
Lymphome à cellules T ou NK matures	<ul style="list-style-type: none">• Lymphome T périphérique sans autre précision• Leucémie prolymphocytaire T• Leucémie à grands lymphocytes T granuleux• Leucémie agressive à cellules NK• Lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte (HTLV-1)• Lymphome T cutané (mycose fongoïde et syndrome de Sézary)• Lymphome T ou NK extraganglionnaire de type nasal• Lymphome T associé à une entéropathie• Lymphome T angio-immunoblastique• Lymphome T hépatosplénique• Lymphome T sous-cutané de type panniculite• Lymphome anaplasique à grandes cellules – primitif cutané, primitif systémique

ANNEXE 3 : Classification d'Ann Arbor

Stade I :atteinte d'une seule aire gg en sus ou sous diaphragmatique

Stade II :atteinte de 2 ou plusieurs aires gg du même coté du diaphragme

Stade III :atteinte gg de part et d'autre du diaphragme

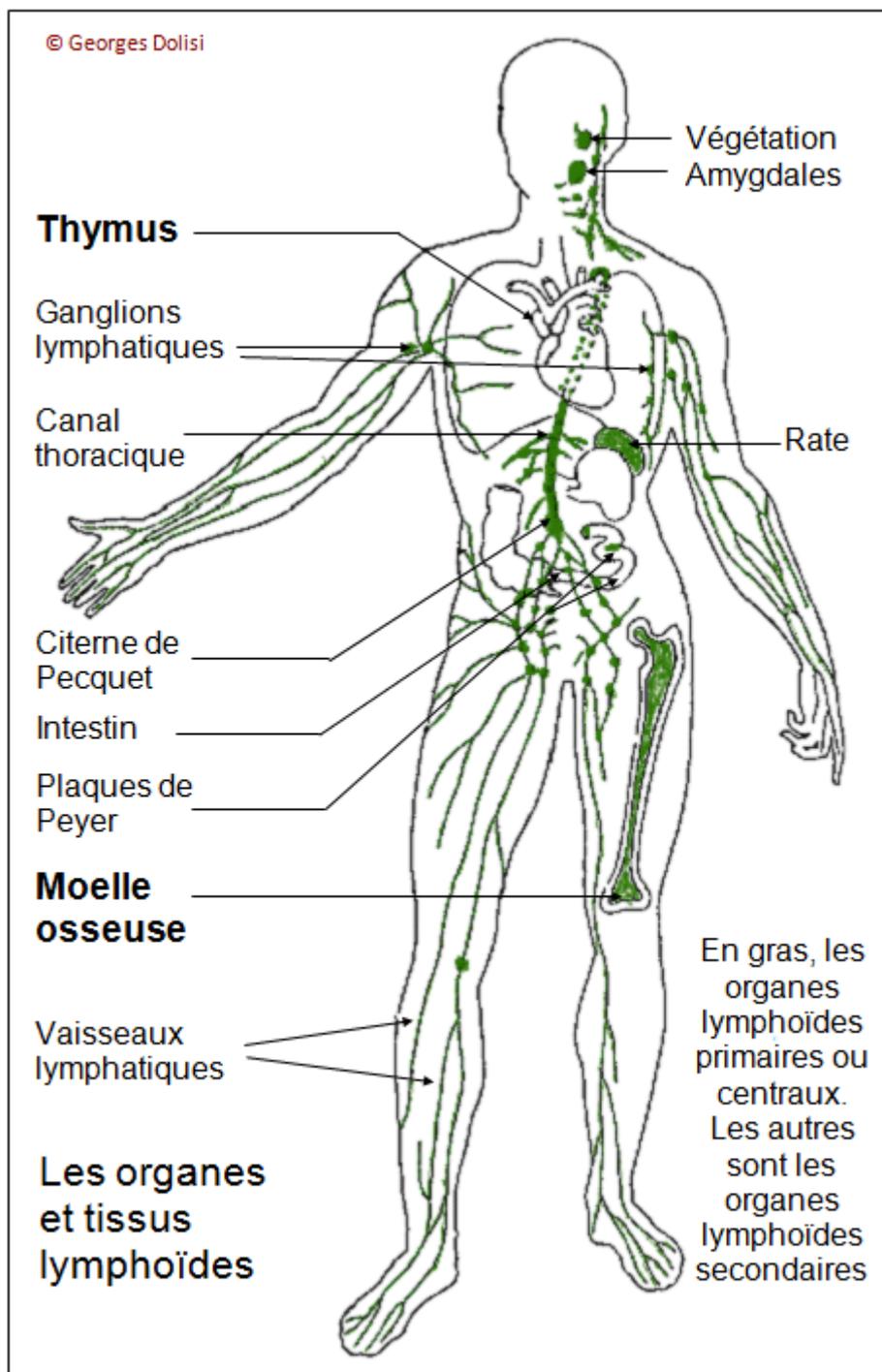
Stade IV :atteinte viscérale à distance d'un groupe gg (médullaire, hépatique, pulmonaire...)

A : pas de signes de B

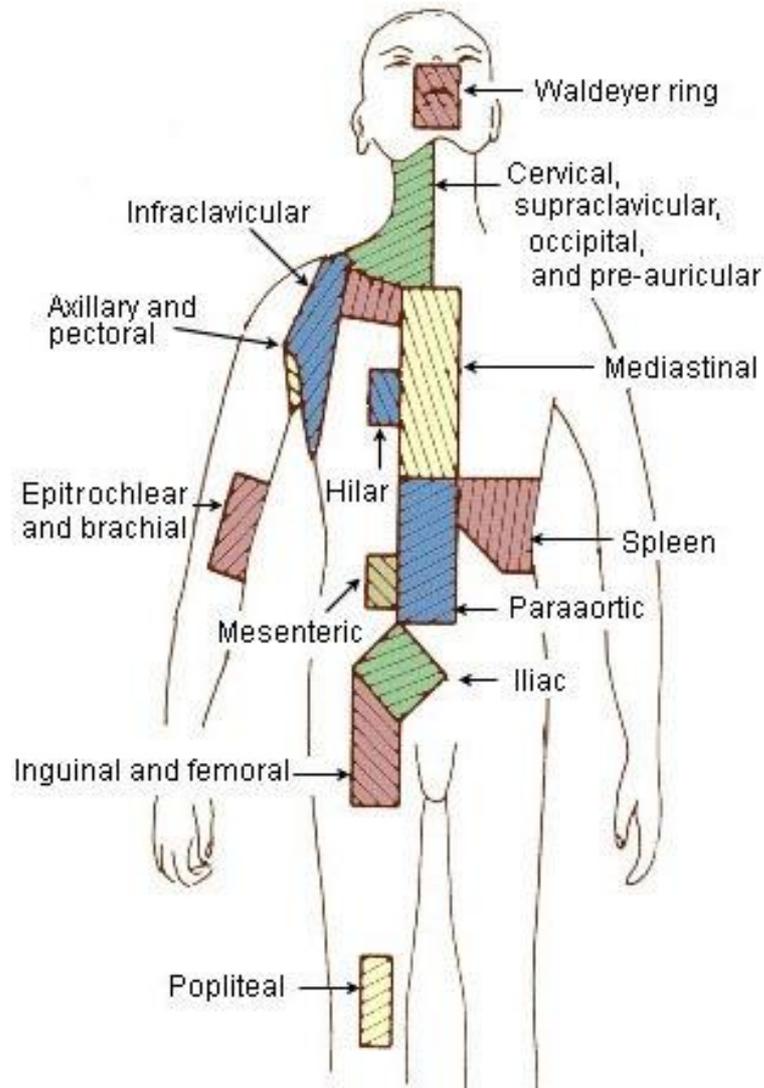
B : signes d'évolutivité (sueurs profuses, amaigrissement plus de 10 %°, fièvre)

E : atteinte extragg contiguë à l'atteinte gg

ANNEXE4 : Les organes lymphoïdes. (Georges Dolisi schéma)



ANNEXE 5 : Répartition schématique des zones de drainage lymphatique. (30)



ANNEXE 6 : INDEX DE PRONOSTIC INTERNATIONAL ou IPI

Facteur pronostique	Favorable	Défavorable
Âge	60 ans ou moins	Plus de 60 ans
Stade	I ou II	III ou IV
Taux de LDH	normal	élevé
Sièges extragg	Pas de lymphome hors des ganglions lymphatiques ou Lymphome dans 1 seule région hors des ganglions lymphatiques	Lymphome dans plus de 1 organe autre que les ganglions lymphatiques
Indice fonctionnel	Bon indice fonctionnel	Faible indice fonctionnel

ANNEXE 7 : FLIPI ou index de pronostic international des lymphomes folliculaires

- 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)

ANNEXE 8 : INDICE ECOG.

- 0 Absence de symptômes
- 1 symptômes mais activité ambulatoire normale
- 2 sujet alité moins de 50 % de la journée
- 3 sujet alité plus de 50 % de la journée
- 4 sujets alités en permanence, aide pour les activités quotidiennes

ANNEXE 9 : Fiche d'exploitation

Sujet : LMNH, diagnostic positif et prise en charge en médecine interne (étude de série)

NE :

NO :

Identité :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

Statut :

Profession :

Origine :

Habitat :

- Lieu ou région ou site géographique
- Adresse
- Téléphone

Conditions socio-économiques :

Moyennes

Basses

ANTÉCÉDENTS:

Personnels :

Hématologiques :

1. non
2. oui (à préciser)

Oncologiques :

3. lymphome
4. cancer
5. métastases
6. chimiothérapie
7. Irradiation ionisante
8. aucun

Immunologiques :

9. déficits congénitaux
10. deficits acquis :

- 11.Sida
- 12.Transplantation d'organes
- 13.Maladies dysimmunitaires :
- 14.syndrome de Gougerot-Sjogren
- 15.thyroidite de Hashimoto
- 16.polyarthrite rhumatoide
- 17.lupus
- 18.sclérodemie
- 19.sarcoidose
- 20.maladie coeliaque
- 21.traitement immunosupresseurs
- 22.autres :
- 23.aucun

Infectieux :

- 24.Infection VIH
- 25.EBV
- 26.HTLV-1
- 27.Hépatite C
- 28.HHV 6
- 29.HHV 8
- 30.Hélicobacter pylori
- 31.Autres :
- 32.Aucun

Toxiques :

- 33.Exposition à la dioxine
- 34.Exposition aux pesticides
- 35.Exposition au benzène
- 36.Exposition aux solvants organiques
- 37.Exposition aux engrais
- 38.Exposition au vernis de bois
- 39.Tabagisme
- 40.Alcoolisme
- 41.Canabisme
- 42.Autres :
- 43.Aucun

Familiaux:

- 44.Lymphomes

- 45. Cancer hématologique
- 46. Autres (à préciser)
- 47. Aucun

Symptomatologie clinique :

Délai d'apparition des symptômes :

Tableau ganglionnaire :

- 48. Ganglions du cou
- 49. Ganglions de l'aisselle
- 50. Ganglions des aines
- 51. Aucun

Tableau extra-ganglionnaire :

52. Signes généraux :

- 53. Fièvre prolongée inexplicée
- 54. Sueurs nocturnes
- 55. Amaigrissement
- 56. Altération de l'état général

57. Autres (à préciser) :

58. Signes en rapport avec une atteinte d'organe :

- 59. Pulmonaire : douleur thoracique
- 60. Gastrique et digestif : douleur abdominale
- 61. Osseux
- 62. Rénals
- 63. Cérébraux
- 64. Oculaires
- 65. Thyroïdiens
- 66. Testiculaires
- 67. Mammaires
- 68. Autres (à préciser) :
- 69. Aucun

70. Signes en rapport avec une épидurite lymphomateuse :

- 71. Rachialgies persistantes
- 72. Syndrome radiculaire
- 73. Signes de compression médullaire
- 74. Aucun

Examen physique :

- 75. Adénopathies périphériques :
 - 76. Nombre de sites ganglionnaires :
 - 77. plus de 2 sites
 - 78. moins de 2 sites
- 79. Splénomégalie
- 80. Hépatomégalie
- 81. Masse abdominale
- 82. Masse testiculaire
- 83. Lésions cutanées
- 84. Syndrome d'épanchement pleural
- 85. Autres (à préciser) :
- 86. Aucun

Diagnostic positif :

Biopsie ganglionnaire :

- 87. Non
- 88. Oui emplacement

Biopsie tissulaire :

- 89. Non
- 90. Oui emplacement

Type histologique :

- 91. Type B (préciser la forme) :
- 92. Type T (préciser la forme) :

Immun-histochimie :

- 93. CD20
- 94. Autres (à préciser)

Bilan d'extention :

Radiologique :

- 95. TDM
- 96. Echographie splénique
- 97. IRM
- 98. Scintigraphie osseuse
- 99. Autres

Biologie :

100. Hémogramme :
101. Hyperleucocytose
102. Anémie
103. Pancytopénie
104. Thrombocytopénie
105. Leucopenia
106. Lymphocytose
107. Thrombocytose
108. Hémoglobine moins de 12g/dl :
109. Autre
110. Aucun
111. VS supérieure à 40 min la 1^{ère} heure :
112. non
113. oui
114. Fibrinogénie supérieure à 5 g/l :
115. non
116. oui
117. Hypergammaglobulinémie
118. _Oui
119. Non
120. Hyperalpha2 globuline
121. Oui
122. Non
123. LDH augmenté :
124. non
125. oui ; résultats :
126. augmentation des béta2microglobulines
127. existence d'une gammapathie monoclonale
128. test de Coombs positif
129. Sérologie :
130. VIH
131. HBV
132. Hépatite C
133. HTLV-1
134. Autres :
135. Aucun

Autres :

- 136. BOM
- 137. PL
- 138. Fibroscopie gastrique
- 139. Colonoscopie
- 140. Autres :

Traitement :

Bilan préthérapeuthiques :

Biologie :

- 141. Hémogramme
- 142. Normal
- 143. Perturbé
- 144. Fonction rénale
- 145. Normale
- 146. Perturbée
- 147. Fonction hépatique
- 148. Normale perturbée
- 149. Bilan infectieux
- 150. CRP
- 151. Normale
- 152. Augmentée
- 153. Syndrome inflammatoire
- 154. ECBU
- 155. Normal
- 156. Perturbé

Radiologie :

- 157. Radiographie thoracique de face
- 158. Normale
- 159. anomalies
- 160. ECG
- 161. Normal
- 162. perturbé
- 163. Echographie cardiaque
- 164. Normale
- 165. Perturbée

Protocoles thérapeutiques:

- 166. Chimiothérapie :
- 167. COP
- 168. CHOP
- 169. R-CHOP
- 170. CHOP-Bléo
- 171. Autres
- 172. Radiothérapie:
- 173. Oui
- 174. Non
- 175. Greffe de cellules souches hématopoïtiques :
- 176. Oui
- 177. Non

Réponse thérapeutique initiale:

- 178. Rémission complète
- 179. Rémission partielle
- 180. Echec
- 181. Complication

Evolution du traitement:

- 182. Décédé
- 183. Perdu de vue
- 184. Guéri
- 185. Survivant

Durée de suivie :

BIBLIOGRAPHIE

- 1-Non-Hodgkin's lymphomas: Current classification and management Dr. Arthur T. Skarin MD¹, Dr. David M. Dorfman MD, PhD² CA: A Cancer Journal for Clinicians Volume 47, Issue 6, pages 351–372, November/December 1997
- 2- Yoon, S. O., Suh, C., Lee, D. H., Chi, H.-S., Park, C. J., Jang, S.-S., Shin, H.-R., Park, B.-H. and Huh, J. (2010), Distribution of lymphoid neoplasms in the Republic of Korea: Analysis of 5318 cases according to the World Health Organization classification. Am. J. Hematol., 85: 760–764. doi: 10.1002/ajh.21824
- 3- Kanda, J., Matsuo, K., Suzuki, T., Hosono, S., Ito, H., Ichinohe, T., Seto, M., Morishima, Y., Tajima, K. and Tanaka, H. (2010), Association between obesity and the risk of malignant lymphoma in Japanese: a case–control study. Int. J. Cancer, 126: 2416–2425. doi: 10.1002/ijc.249554- Greiner, T. C., Jeffrey Medeiros, L. and Jaffe, E. S. (1995), Non-Hodgkin's lymphoma. Cancer, 75: 370–380. doi: 10.1002/1097-0142(19950101)75:1+<370::AID-CNCR2820751319>3.0.CO;2-Q
- 5- Les lymphomes associés au VIH, Dérapage immunitaire, Marianne L'Hénaff , Journal du sida n°191 (n°191 - Décembre 2006)
- 6- Non-hodgkin-lymphoma/pathology-and-staging,Canadian cancer society.
- 7- Alexander, D. D., Mink, P. J., Adami, H.-O., Chang, E. T., Cole, P., Mandel, J. S. and Trichopoulos, D. (2007), The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature. Int. J. Cancer, 120: 1–39. doi: 10.1002/ijc.22719

- 8- Pronostic des lymphomes non hodgkinien, Gela, groupe d'étude des lymphomes de l'adulte, gela.org
- 9- Hardell, L. and Eriksson, M. (1999), A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer*, 85: 1353-1360. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19990315)85:6<1353::AID-CNCR19>3.0.CO;2-1
- 10- Les lymphomes malins non hodgkiniens ,Félix Reyes, chapitre des phénotype des lymphomes non hodgkinien ,John Libbey Eurotext
- 11- Lymphomes non hodgkinien, caisse centrale de réassurance, données d'Eurocare , www.ccr.fr
- 12- Profil épidémiologique, clinique et évolutif des lymphomes non hodgkinien (non Burkitt), chez le noir Africain, A.TOLO, O. TOURE ; A.H. TOURE, G.KOFFI, E N'DHATZ, I.SANOGO A. SANGARE. *M&decine d'Afrique Noire* 1999, 46
- 13- Non hodgkin Lymphoma, national cancer institute, national institute of health, US department of health and human services, NIH publication No07-1567, revised September 2007, printed September 2007, www.cancer.gov
- 14- Oncomip-Mai 2012, Traitement des Lymphomes de l'Adulte, groupe d'Hématomip
- 15- SEER Stat Fact Sheets: Non-Hodgkin Lymphoma, National cancer institute, <http://seer.cancer.gov>

- 16-Référentiel des lymphomes malin non hodgkinien, ONCOLOR 11 mai 2006.
- 17-Professurs Jean-Jacques SOTTO, DR Rémy GRESSIN, Mars 2005, Les lymphomes malins non hodgkiniens, (164a)
- 18-A clinical evaluation of the international lymphoma study group, Classification of non-hodgkin's lymphoma, the non-hodgkin's lymphoma classification project, 1997 89:3909-3918, blood journal August 4; 2008.
- 19-Subtypes of Epstein-Barr virus in human immunodeficiency virus associated non hodgkin's lymphoma, MJ BOYLE, WA SEWELL, TB SCULLY, A APPOLONI, JJ TURNER, CE SWANSON, R PENNY AND DA COOPER, blood journal, 199178:3004-3011
- 20-Family history of hematopoietic malignancies and risk of non Hodgkin lymphoma (NHL): a pooled analysis of 10211 cases and 11905 controls from the International Lymphoma Epidemiology consortium (Interlym); blood journal 2007 109:3479-3488; Published online Dec 21; 2006: doi: 10.1182/blood-2006-60-031948
- 21-Serum Lactic dehydrogenase as a prognostic tool for non Hodgkin Lymphomas, Am Ferraris, PGuiuntini and GF G aetan, blood journal, 1979 54:928-932

- 22- Les infections par le virus d'Epstein-Barr, Jean-Louis Stephan, Claire Galambrun, Bruno Pozetto, Médecine thérapeutique / Pédiatrie. Volume 3, Numéro 3, 176-85, Mai - Juin 2000, Article spécial
- 23- Lymphomes malins non-hodgkiniens de haut grade de malignité, G. Salles, B. Coiffier, Source : Cancers : évaluation, traitement et surveillance. JM Andrieu & P Colonna Ed. ESTEM, Paris 1997
- 24- Profil épidémiologique des lymphomes non hodgkiniens pris en charges par le service d'hémato-oncologie du CHU Mohamed VI Marrakech ,Soufiane Y, Salam S, Tahri A, Bouras N, El-Attar H, Belabidia B, Mahmal L. Service d'hémato-oncologie, hopital Ibn Tofail, CHU Mohamed VI, Marrakech, Maroc
- 25-Les lymphomes malins non hodgkinien, cancer pronostic à long terme, analyse « EURO CARE ».
- 26-Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte, guide ALD 30, HAS/service des maladies chroniques et dispositif d'accompagnement des malades/IAca/département des recommandations des professionnel de santé mars 2012, © Haute autorité de sante
- 27-PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DES LYMPHOMES NON HODGKINIENS A L'HOPITAL MILITAIRE MOHAMMED V DE RABAT, Pr Mohamed MIKDAME, département de Médecine Interne ; Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V. Rabat, 2003-2004

28-Profil épidémiologique des leucémies et lymphomes à l'hôpital Avicenne, CHU de Rabat ; K. Serraj ; M. Adnaoui ; H. Harmouche ; Z. Tazi Mezalek ; M. Aouni ; A.Maaouni, Service de Médecine Interne CHU Ibn Sina Rabat

29-Aozasa K, Tsujimoto M, Sakurai M, Honda M, Yamashita K, Hanada M, *et al.* Non-Hodgkin's lymphomas in Osaka, Japan. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 487-92.

CrossRef, PubMed, CAS, Web of Science® Times Cited: 78

30.Parhttp://training.seer.cancer.gov/ss_module08_lymph_leuk/lymph_unit02_sec02_reg_Ins.html (seer.cancer.gov) [Public domain], via Wikimedia Commons

31-Bertrand Coiffier, Catherine Thieblemont, Eric Van Den Neste, Gérard Lepage, Isabelle Plantier, Sylvie Castaigne, Sophie Lefort, Gérald Marit, Margaret Macro, Catherine Sebban, Karim Belhadj, Dominique Bordessoule, Christophe Fermé, and Hervé Tilly, Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte *Blood* 2010 116:2040-2045; published ahead of print June 14, 2010, doi:10.1182/blood-2010-03-276246

32-Échos de l'ASCO sur les lymphomes, Gilles Salles, Service d'hématologie, Hospices Civils de Lyon, Université Claude-Bernard, Lyon. DOI : 10.1684/hma.2010.0494. *Hématologie*. Volume 16, Numéro 4, 281-3, juillet-août 2010, Compte rendu, <http://www.jle.com>

33-http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2010_CARASSOU_PHILIPPE.pdf

34- X Cuenca, A Xhaard, N Mounier, Service d'hématologie, AP-HP, hôpital Saint-Louis, Paris, France, Service d'onco-hématologie, CHU de Nice l'Archet, clinique universitaire des spécialités médicales, Nice, France. Facteurs pronostiques dans les lymphomes non hodgkiniens et les lymphomes de Hodgkin. Bulletin du Cancer. Volume 96, Numéro 4, 461-73, avril 2009, Formation SFC, DOI : 10.1684/bdc.2009.0844. <http://www.jle.com>