

**REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE**

*UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL*

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE FELIX HOUPHOUËT BOIGNY



**UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

Année : 2014 – 2015

**THESE**

N°1737/15

Présentée en vue de l'obtention

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

**ANO MULLER HAROTTE LEVY**

**Résultats du traitement des lymphomes folliculaires  
selon les données du FLIPI (Index Pronostique  
International des Lymphomes folliculaires)**

*Soutenue publiquement le 27 Novembre 2015*

**Composition du jury**

Président : Monsieur **MONNET Dagui**, Professeur Titulaire  
Co-Directeur de thèse : Monsieur **KOUASSI Dinard**, Maître de conférences Agrégé  
Co-Directeur de thèse : Monsieur **KOFFI Gustave**, Professeur Titulaire  
Asseseurs : Madame **SAWADOGO Duni**, Professeur Titulaire  
Monsieur **YAVO William**, Maître de conférences Agrégé

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL ENSEIGNANT  
DE L'UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
ET BIOLOGIQUES**

## I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †

## II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur ATINDEHOU Eugène
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Madame NADO Marie J.
Secrétaire Principal Adjoint	Madame AKE Kouadio Api Eugénie
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

## III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

### 1. PROFESSEURS TITULAIRES

Mme	AKE Michèle	Chimie Analytique
M	ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme	ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie
Mme	KONE BAMBA Djéneba	Pharmacognosie
MM	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
	MALAN KlaAnglade	Chimie Analytique, Contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M	YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

## 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacologie
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie minérale
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
	KABLAN Brou Jérôme	Pharmacologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU SIRANSY N.	Pharmacologie
MM	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie - Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie Thérapeutique
	YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
YAVO William		Parasitologie - Mycologie
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

## 3. MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M	DIAFOUKA François	Biochimie et Biologie de la Reproduction
---	-------------------	------------------------------------------

## 4. MAITRES ASSISTANTS

Mme	BARRO KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
MM	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
	DALLY Laba	Galénique
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
	EZOULIN Miezan Jean Marc	Toxicologie
Mme	IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie

M	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M	MANDA Pierre	Toxicologie
Mmes	POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques, Biophysique
	SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique
	SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire

### 5. ASSISTANTS

MM	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
	ADJAMBRI AdiaEusebé	Hématologie
Mmes	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie
	AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
MM	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie
Mme	AYE YAYO Mireille	Hématologie
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	CABLAN Mian N'DdedeyAsher	Bactériologie-Virologie
Mlle	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mlle	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mlle	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
Mme	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Santé Publique
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
Mlle	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie

	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	N'GUESSAN Alain	Galénique
Mmes	N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca J.	Hématologie
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
M	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

## 6. IN MEMORIAM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOIE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

## **IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES**

### **1. PROFESSEURS**

MM	ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

### **2. MAITRES DE CONFERENCES**

Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
MM	YAO N'Dri	Pathologie Médicale
	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie

### **3. NON UNIVERSITAIRES**

MM	AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

**COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR DES SCIENCES  
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

**I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE**

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	ZINZENDORF NangaYessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître Assistante
	OUASSA Timothée	Maître Assistant
	CABLAN Mian N'DedeyAsher	Assistant
	DOTIA TiepordanAgathe	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant

**II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET  
PATHOLOGIE MEDICALE**

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégée
	DIAFOUKA François	Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric	Maître Assistant
	KONAN Konan Jean Louis	Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante

### **III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André KOUASSI Dinard DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	SANGARE Mahawa AFFI-ABOLI Mihessé Roseline ADJAMBRI AdiaEusebé AYE YAYO Mireille KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S. YAPO Assi Vincent De Paul	Maître Assistant Assistante Assistant Assistante Assistant Assistant Assistante Assistant

### **IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade AKE Michèle YOLOU Séri Fernand AMIN N'cho Christophe GBASSI K. Gildas	Professeur Titulaire Professeur Titulaire Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BONY Nicaise François BROU Amani Germain KPAIBE Sawa André Philippe TRE Eric Serge	Maître Assistant Assistant Assistant Assistant

## **V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant

## **VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE**

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie	Maître Assistante
	DJOHAN Vincent	Maître Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître Assistant
	VANGA ABO Henriette	Maitre Assistante
	ANGORA Kpongbo Etienne	Assistant
	KONATE Abibatou	Assistante

## **VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE**

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	DALLY Laba Ismaël	Maître Assistant
	AKA-ANY GrahArmelle A.S	Assistante
	N'GUESSAN Alain	Assistant

### **VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGAMIE**

Professeur	KONE BAMBA Djéneba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold FOFIE N'Guessan Bra Yvette OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistant Assistante Assistante

### **IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeur	KABLAN Brou Jérôme	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal KOUAKOU-SIRANSY N'doua G.	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégée
Docteurs	IRIE N'GUESSAN Amenan G. AMICHIA Attoumou M. DJADJI Ayoman Thierry Lenoir EFFO Kouakou Etienne KAMENAN Boua Alexis KOUAKOU Sylvain Landry	Maître Assistante Assistant Assistant Assistant Assistant Assistant

### **X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE**

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département par intérim
Docteur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Maître Assistante

## **XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE**

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien OGA Agbaya Stéphane	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane EZOULIN Miézan Jean Marc MANDA Pierre SANGARE TIGORI B. SACKOU KOUAKOU J. DIAKITE Aïssata HOUNSA-ALLA Annita Emeline LEKADOU KORE Sylvie YAO ATTIA Akissi Régine	Maître Assistant Maître Assistant Maître Assistant Maître Assistante Maître Assistante Assistante Assistante Assistante Assistante

# SOMMAIRE

	Pages
Abréviations-----	2
Liste des tableaux-----	4
Liste des figures-----	5
INTRODUCTION-----	6
<b>Première partie : Revue de la littérature-----</b>	<b>9</b>
I-LES CARACTERISTIQUES GENERALES DES LYMPHOMES MALINS NON-HODGKINIENS-----	10
I.1. Définition-----	10
I.2. Epidémiologie-----	10
I.3. Diagnostic-----	13
II-LYMPHOMES FOLLICULAIRES-----	25
II.1. Caractéristiques générales-----	25
II.2. Pronostic des lymphomes folliculaires-----	26
II.3. Traitement-----	32
<b>Deuxième partie : Etude expérimentale-----</b>	<b>43</b>
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES-----	44
I-MATERIEL-----	45
II-METHODES-----	46
CHAPITRE II : RESULTATS-----	51
CHAPITRE III : DISCUSSION-----	72
CONCLUSION-----	85
RECOMMANDATIONS-----	88
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES-----	90

## Abréviations

2Cda	: 2-chorodésoxyadenosine
ACSP	: Autogreffe de cellules souches périphériques
ADN	: Acide desoxyribo nucléique
ADP	: Adénopathie
ARN	: Acide ribonucléique
CHOP	: Cyclophosphamide hydroxydoxorubicine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CHV(OP)	: Cyclophosphamide oncovin prednisone
CVP	: Cyclophosphamide vincristine prednisone
DCI	: Dénomination commune internationale
EBV	: Epstein Bar Virus
ECOG	: Eastern cooperative oncology group
FAMP	: Fludarabine monophosphate adriblastine melphalan prednisone
FLIPI	: Follicular lymphoma international prognostic
GEF	: Groupe d'étude des lymphomes folliculaires
GELA	: Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte
Hb	: Hémoglobine
HTLV1	: Human T lymphoma leukemia virus 1
IFN $\alpha$	: Interferon alpha
Ig	: Immunoglobuline
IgA	: Immunoglobuline A
IM	: Intra musculaire
IPI	: Index prognostic international
IRM	: Imagerie par résonance magnétique

IV	: Intra vasculaire
LB	: Lymphocyte B
LCR	: Liquide cephalo rachidien
LDH	: Lactico deshydrogenase
LF	: Lymphome folliculaire
LMNH	: Lymphome malin non hodgkiniens
LNH	: Lymphome non hodgkinien
NK	: Natural killer
OERTC	: Organisation européenne de recherche et de traitement du cancer
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORL	: Oto-rhino laryngologie
PNN	: Polynucléaire neutrophile
SIDA	: Syndrome de l'immunodéficience acquise
TDD	: Type de description
UI	: Unité internationale
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VS	: Vitesse de sédimentation

## Liste des tableaux

	Page
Tableau I : Facteurs pronostiques des lymphomes folliculaires.....	28
Tableau II : Critères de forte masse tumorale utilisés dans l'étude du Groupe d'étude des lymphomes folliculaires (GELF) .....	29
Tableau III: Pronostic des lymphomes de faible grade selon les facteurs pronostiques de l'index pronostique international des lymphomes agressifs.....	31
Tableau IV : Survie sans progression des malades traités par une chimiothérapie de type CHOP ou COPA avec ou sans interféron Alpha (IFN 11) selon les résultats de l'ECOG ou du groupe d'étude des lymphomes folliculaires (GELF).....	37
Tableau V : Traitement par fludarabine des lymphomes non hodgkiniens Indolents-	39
Tableau VI : Traitement par 2-chlorodésoxyadénosine des lymphomes non hodgkiniens indolents.....	40
Tableau VII: Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	53
Tableau VIII: Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.....	61
Tableau IX: Influence de l'âge sur la réponse thérapeutique.....	66
Tableau X: Influence du taux Hb sur la réponse thérapeutique.....	66
Tableau XI: Influence du stade Ann-arbor sur la réponse thérapeutique.....	67
Tableau XII: influence du site extra ganglionnaire sur la réponse thérapeutique.....	67
Tableau XIII: Influence du taux de LDH sur la réponse thérapeutique.....	68
Tableau XIV: Influence de l'âge sur le devenir des patients.....	69
Tableau XV: Influence du taux Hb sur le devenir des patients.....	69
Tableau XVI: Influence du stade Ann-arbor sur le devenir des patients.....	70
Tableau XVII: Influence des sites extra ganglionnaires sur le devenir des patients--	70
Tableau XVIII: Influence du taux de LDH sur le devenir des patients.....	71

## Liste des figures

	Page
Figure 1 : Survie globale des malades du protocole GELF (Groupe d'étude des lymphomes folliculaires) selon la masse tumorale -----	30
Figure 2 : Propositions schématique de traitement de première ligne d'un lymphome folliculaire-----	42
Figure 3: Répartition des patients selon le sexe-----	52
Figure 4: Répartition des patients selon l'indice d'activité ECOG-----	54
Figure 5 : répartition des patients selon le niveau socio-économique-----	55
Figure 6: Répartition des patients selon le motif de consultation-----	56
Figure 7: Répartition des patients selon la localisation-----	57
Figure 8: Répartition des patients selon le stade anatomo-clinique-----	57
Figure 9: Répartition des patients selon le signe d'évolution Clinique-----	58
Figure 10: Répartition des patients selon le signe d'évolution biologique-----	59
Figure 11: Répartition des patients selon le taux de LDH-----	60
Figure 12: Répartition des patients selon le sous-type histologique-----	60
Figure 13: Répartition des patients selon le type de traitement-----	62
Figure 14: Répartition des patients selon la réponse thérapeutique-----	63
Figure 15: Répartition des patients selon leur devenir-----	63
Figure 16: Répartition des patients selon les complications-----	64



# **INTRODUCTION**

Le lymphome folliculaire (LF) constitue l'un des principaux lymphomes non hodgkiniens B observé en Europe et aux Etats-Unis, représentant environ 40% de l'ensemble des LNH. Il s'agit d'un lymphome de faible grade de malignité avec une médiane de survie de 8 à 10 ans après le diagnostic [84]. Environ 80 à 90% de ces LF présentent une translocation chromosomique t (14 ; 18) (q32 ; q21) [72] ; résultant d'une hyper expression du proto-oncogène bcl-2, qui a une fonction anti-apoptotique. Les caractéristiques cliniques et le devenir de ces LF font l'objet actuellement de débat. Sur le plan histologique, ces LF présentent un aspect nodulaire dont l'architecture épouse un aspect réactionnel du centre germinatif dans les organes lymphoïdes secondaires.

L'approche thérapeutique de ces LF est variable et est le plus souvent objet de polémique en oncologie. L'avènement des anticorps monoclonaux anti-CD20 (Rutiximab®) permet une tendance à l'uniformisation des protocoles thérapeutiques [74].

Au cours de l'évolution, un lymphome folliculaire peut se transformer en un lymphome de malignité intermédiaire ou élevée, notamment un lymphome diffus a grandes cellules.

La fréquence de cette transformation histologique varie selon les études [42]. Si sous d'autres cieux, les caractéristiques de ces LF ont été clairement définies, les données chez le noir africain restent a définir. La présente étude a pour objectifs de décrire les résultats thérapeutiques des lymphomes folliculaires en fonction du FLIPI (Follicular Lymphoma International Index).

Les objectifs spécifiques de ce travail sont les suivants:

- 1-décrire les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et paracliniques des LF ;
- 2-évaluer les résultats thérapeutiques ;
- 3-analyser l'influence du FLIPI sur les résultats thérapeutiques.

Notre travail ainsi précisé s'articulera autour de deux axes :

- la première partie consacrée à la revue de la littérature sur les lymphomes folliculaires ;
- la deuxième partie concerne notre étude expérimentale où nous exposerons la méthodologie, les principaux résultats, la discussion, la conclusion et les recommandations qui en résultent.

**Première partie :**  
**Revue de la littérature**

## **I- LES CARACTERISTIQUES GENERALES DES LYMPHOMES MALINS NON-HODGKINIENS**

### **I.1. Définition**

Ce sont des maladies tumorales du tissu lymphoïde caractérisées par la prolifération d'un clone lymphocytaire anormal appartenant à une sous population lymphocytaire.

Elles se distinguent de la maladie de Hodgkin par plusieurs points :

- ❖ L'âge : à l'exception d'une forme particulière (le lymphome lymphoblastique) plus fréquente chez l'enfant, les lymphomes malins non Hodgkiniens sont toujours des affections du sujet d'âge mûr : l'âge moyen est supérieur à 50 ans.

- ❖ Le polymorphisme clinique : tous les appareils peuvent être atteints : système lymphoïde cutané, digestif, neurologique, ganglionnaire...

- ❖ Le polymorphisme anatomopathologique.

L'examen anatomopathologique après biopsie prend ici une double importance diagnostique et pronostiqué.

### **I.2 Epidémiologie**

#### **I.2.1 Fréquence**

Les LMNH sont les plus fréquentes des hémopathies malignes, 6-7 cas /100.000 habitants [18, 31].

L'incidence annuelle varie d'un pays à l'autre (plus élevée en Afrique qu'aux Etats-Unis et en Europe). Elle ne cesse d'augmenter depuis une trentaine d'années, pour des raisons inconnues, la récente pandémie du VIH/SIDA n'expliquant que partiellement cette augmentation (seulement 1% de tous les lymphomes sont observés chez les séropositifs pour le VIH) [31].

### **I.2.2 L'âge des malades**

A l'exception des formes particulières possibles chez l'enfant (lymphome lymphoblastique), les LMNH sont des affections du sujet d'âge mûr avec un âge variant de 50 à 70 ans.

Chez les enfants et les adolescents prédominent les formes graves, tandis que les formes bénignes sont l'apanage des sujets âgés [45].

### **I.2.3 Le sexe**

On note une prédominance masculine avec 60% d'hommes pour 40% de femmes, soit un sex-ratio de 1,5 [18].

### **I.2.4 La race**

C'est une affection ubiquitaire.

### **I.2.5 Les facteurs étiologiques**

La cause précise des LNH reste encore inconnue. Par contre, il existe de nombreux facteurs prédisposant ou favorisant qui sont :

#### **I.2.5.1 Déficit immunitaire**

Il a été montré que la présence d'un déficit immunitaire congénital (ataxie, syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome de Bloom ....) ou acquis augmentait considérablement l'incidence des LMNH.

COIFFIER B. [39] a estimé que les sujets ayant un déficit primaire de l'immunité avaient un risque de LMNH 10.000 fois supérieur à celui de la population normale. L'utilisation des immunosuppresseurs multiplie le risque de LMNH par 50 (transplantés rénaux, maladie de Hodgkin guérie, traitement immunosuppresseur pour maladies non malignes) [41].

Enfin l'association LMNH-maladie acquise du système immunitaire a été fréquemment rapportée [12].

Ainsi le risque de lymphome est multiplié par 44 au cours du syndrome de Gougerot Sjogren, par 67 au cours des thyroïdites d'Hashimoto et multiplié par 5 au cours du diabète [38].

### **I.2.5.2 Agents infectieux [13]**

Certains virus participent directement au développement des LNH lorsqu'ils sont présents dans la cellule tumorale comme :

- ☐ le virus HTLV1
- ☐ le virus Epstein Barr dans le Burkitt Africain. .

D'autres ont un rôle indirect comme :

- ☐ Le VIH
- ☐ Herpès virus

A part les virus, certaines bactéries telles que l'*helicobacter pylori* ont un rôle dans la genèse des lymphomes gastriques primitifs de faible degré de malignité [19].

### **I.2.5.3 Les facteurs cytogénétiques**

Certaines anomalies chromosomiques, essentiellement des translocations sont associées à des formes histologiques et immunologiques de LMNH et participent à leur développement; ainsi on connaît le rôle des translocations (14,18) au cours des LMNH folliculaires.

### **I.2.5.4 Les facteurs environnementaux et toxiques**

Le rôle de l'environnement et des produits toxiques (benzène, toluène, médicaments, exposition aux rayons X, au champ magnétique .... ) dans la genèse des lymphomes est évoqué du fait de la plus grande fréquence des LMNH dans les pays développés et dans les zones rurales où les fermiers manipulent des pesticides [13, 62].

## **I.3 Diagnostic**

### **I.3.1. Diagnostic positif**

#### **I.3.1.1 TDD : LMNH de l'adulte jeune**

##### **a- Circonstances de découverte**

Elles sont au nombre de 5 :

##### **❖ Adénopathie superficielle isolée**

C'est le signe révélateur le plus fréquent de la maladie. Le siège de ces adénopathies est variable, de même que la taille mais ce qui est caractéristique, c'est l'augmentation rapide de leur taille. Ces adénopathies sont le plus souvent cervicales, fermes, indolores, mobiles, asymétriques. Le premier ganglion apparu restera toujours le plus gros Aussi, c'est cette augmentation rapide de la taille du ganglion qui attire et inquiète le patient.

##### **❖ Fièvre au long cours**

Il s'agit d'une fièvre isolée avec une température  $\geq$  à 38°C accompagnée ou non d'une altération de l'état général. Elle est typiquement ondulante, évoluant depuis plus de 8 jours, sans signe infectieux d'appel en foyer.

##### **❖ Atteintes médiastinales**

Elles sont de découverte fortuite lors d'une radiographie pulmonaire systématique dans le cadre d'un bilan de santé ou lors d'un syndrome de compression médiastinale.

### ❖ **Polyadénopathies fébriles**

Elles constituent un stade tardif de la maladie. Ces adénopathies sont multiples, superficielles, asymétriques, associées à des adénopathies profondes et une hépatosplénomégalie inconstante.

### ❖ **Atteinte viscérale isolée**

Elle est plus fréquente que dans la maladie de Hodgkin.

Les atteintes ORL sont aussi fréquentes.

Quelles que soient les circonstances de découverte, le reste de l'examen clinique s'attachera à rechercher toute autre localisation ganglionnaire et ou viscérale.

### **b- L'examen clinique**

Toutes les aires ganglionnaires peuvent être atteintes.

Ces adénopathies sont mobiles, fermes, indolores, asymétriques, non adhérentes aux plans profond ni superficiel, sans périadénite, ni tendance à la fistulisation.

L'examen clinique doit être complet à la recherche d'une splénomégalie, une hépatomégalie et de toute autre localisation.

### **c- Diagnostic paraclinique**

Le diagnostic de certitude repose sur la biopsie avec l'examen anatomopathologique des ganglions ou de l'organe intéressé. Il a un intérêt diagnostique (permet les classifications) et pronostiqué.

### ❖ Examen histologique

Il permet d'identifier le type cellulaire et les modifications de l'architecture ganglionnaire. Plusieurs classifications ont été proposées à partir de ces résultats histologiques mais celle qui est actuellement utilisée est la Working Formulation (WIP) for Clinical Use.

### ❖ Immunomarquage sur des coupes histologiques

Il permet de déterminer les marqueurs lymphocytaires de la tumeur : lymphome T ou B.

### ❖ Cytogénétique

Certaines anomalies chromosomiques sont caractéristiques d'un type particulier de lymphome comme la translocation (14 ; 18) dans le lymphome folliculaire.

### ❖ La biologie moléculaire

Elle revêt un double intérêt :

#### ○ *Intérêt étiopathogénique*

Les anomalies cytogénétiques apparaissant avant les signes cliniques, leur identification par la biologie moléculaire permettra de déterminer le lymphome auquel elles se rattachent fréquemment.

#### ○ *Intérêt pronostique*

Une fois le lymphome identifié, son pronostic sera évalué et cela permettra d'adapter le traitement.

## **d- Bilan d'extension**

Ce bilan consiste à rechercher toutes les localisations ganglionnaires et extra ganglionnaires, et ce de façon très méthodique.

### ❖ Examen clinique

Il retrouve le syndrome tumoral.

Il permet l'étude des adénopathies superficielles, de la splénomégalie et de Phépatomégalie. Il donne aussi des renseignements sur les anomalies ORL.

#### ❖ **Recherche des adénopathies abdominales profondes ou des autres localisations**

Elle se fait par des examens paracliniques :

- L'échographie abdominale et éventuellement le scanner abdominal qui permet d'explorer la totalité des aires ganglionnaires profondes.
- La lymphographie pédieuse : elle est plus sensible que la tomодensitométrie en ce qui concerne la recherche des ganglions lombo-aortiques mais elle tend de plus en plus à être abandonnée [36].

#### ❖ **Recherche des adénopathies médiastinales**

Elle se fait par :

- la radiographie pulmonaire de face ;
- le scanner thoracique beaucoup plus sensible pour l'ensemble des ( structures intra thoraciques et qui permet la mesure initiale précise de lésions.

#### ❖ **Recherche d'un envahissement médullaire**

Elle se fait par le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire.

#### ❖ **Recherche d'un envahissement du système nerveux central**

Ponction lombaire avec étude cytologique systématique du LCR.

Les autres organes seront explorés en fonction des signes d'appel.

Ce bilan se résume dans la classification anatomoclinique de ANN ARBOR, adaptée aux lymphomes. Cette classification distingue quatre stades :

**Stade I** : Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou d'une seule localisation ou territoire extra ganglionnaire (IE).

**Stade II** : atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus, du même côté du diaphragme (II), éventuellement associée a une atteinte extra ganglionnaire de contiguïté (IIE).

**Stade III** : Atteintes ganglionnaires situées de part et d'autre du diaphragme (III), accompagnées éventuellement d'une atteinte splénique (IIIS) ou d'une atteinte extra ganglionnaire localisée (IIIE), éventuellement associée a une atteinte splénique (IIISE).

**Stade IV** : Atteinte disséminée d'une ou plusieurs localisations extra ganglionnaires, avec ou sans atteintes ganglionnaires.

E= atteinte viscérale contiguë à un ganglion.

### e- Bilan d'évolutivité clinique et biologique

#### ❖ Clinique

Les signes cliniques d'évolutivité sont au nombre de trois (3) :

- fièvre  $> 38^{\circ}\text{C}$  et évoluant depuis plus de 8 jours sans cause infectieuse ;
- ❖ amaigrissement  $> 10\%$  du poids corporel survenu au cours des six mois précédents ;
- sueurs nocturnes et profuses.

Ces signes permettent de classer les patients en deux groupes :

**Groupe A** : absence de signe clinique d'évolutivité.

**Groupe B** : présence d'au moins un signe clinique d'évolutivité

#### ❖ Biologique

- Une hyperleucocytose  $> 12\,000/\text{mm}^3$  avec polynucléose neutrophile.
- Une VS  $> 40$  mm à la première heure,
- Une Fibrinémie  $> 5$  g/l.
- Une albuminémie  $< 35$  g/l.

- Un taux d'alpha 2 globuline > 8g/l.
- Un taux de gamma globuline > 18 g/l.
- Un taux de fer sérique < 70 µg/l.
- Un taux de bêta 2 microglobuline > 2,4 mg/l E
- Un taux de LDH > 380 UI/l

**NB** : Ce taux varie en fonction des laboratoires

Ces signes biologiques permettent de classer les patients en deux groupes

**Groupe a** : absence ou présence d'un seul signe d'évolutivité biologique,

**Groupe b** : présence d'au moins deux signes d'évolutivité.

### **I.3.1.2 Les formes cliniques [67]**

Tous les appareils peuvent être atteints ; ce qui explique le polymorphisme clinique de ces affections. Les localisations peuvent être secondaires, atteignant un ou plusieurs organes dans le cadre d'un LMNH disséminé, ou bien elles peuvent être primitives ou révélatrices d'un LMNH.

Dans le dernier cas, elles ont souvent des caractéristiques cliniques histologiques et/ ou évolutives particulières.

#### **a- Les localisations digestives**

Elles constituent la plus fréquente des atteintes extra-ganglionnaires. La localisation digestive est primitive ou secondaire.

Les lymphomes du MALT (lymphomes des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses) de phénotype B sont le plus fréquemment décrits dans le tube digestif [59]. Leur association de plus en plus fréquente avec l'helicobacter pilori a considérablement modifié leur pronostic grâce à une antibiothérapie adaptée (helicobacter pilori étant éradicable de nos jours).

Leur bilan d'extension répond à la classification de ANN ARBOR modifiée par ·

Musshoff :

Stade IE : Atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif sans atteinte ganglionnaire.

Stade IIE : Atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif et des ganglions régionaux sans atteinte extra-abdominale. Modification de Musshoff.

II1E : atteinte des seuls ganglions contigus

II2E : atteinte des ganglions régionaux non contigus.

Stade IIIE : Atteinte localisée du tube digestif associée à une atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme.

Stade IV : Atteinte d'un ou plusieurs organes extra- ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire associée.

La meilleure connaissance des particularités cliniques, histologiques, immuno-histochimiques et évolutives a conduit P. ISAACSON à proposer une classification histologique des lymphomes primitifs du tube digestif :

### **Phénotype B**

- Lymphome B du MALT de faible degré de malignité
  - de type occidental (focalisé) ;
  - de type méditerranéen (extensif) : IPSID (Maladie des chaînes alpha essentiellement).
- Lymphome B du MALT de haut degré de malignité, avec ou sans composant de faible degré de malignité, incluant :
  - Centroblastique ;
  - Immunoblastique ;
  - grandes cellules anaplasiques.
- Lymphome centrocytique (polypose lymphomateuse).

- Lymphome de Burkitt de type Burkitt. D
- Autres types (équivalents aux lymphomes ganglionnaires).

### **Phénotype T**

- Lymphome T associé (EATL) ou non a une atrophie villositaire.
- pléiomorphe, a petites, moyennes ou grandes cellules.
- immunoblastique, grandes cellules anaplasiques, inclassé.

Les lymphomes du MALT comprennent :

Les lymphomes dits <<occidentaux>> prédominant dans les pays européens, les lymphomes dits << méditerranéens >> prédominant chez les populations socio-économiquement défavorisées. Ces derniers sont caractérisés par une atteinte diffuse de l'intestin grêle et un phénotype IgA prépondérant [18].

### **b-Les localisations ORL**

Cette sphère constitue la deuxième localisation extra-ganglionnaire après la localisation digestive. Le site privilégié est l'anneau de Waldeyer qui représente 5 à 10 % des lymphomes. L'atteinte amygdalienne en constitue 51 % des cas.

**N.B.** L'anneau de Waldeyer est constitué des amygdales, du nasopharynx et de la base de la langue. Les symptômes cliniques varient selon la localisation : dysphagie pour l'atteinte amygdalienne et la base de la langue, signes d'obstruction nasale ou troubles de l'audition pour l'atteinte nasopharyngée.

Histologiquement, il s'agit majoritairement de lymphomes agressifs avec une prédominance de lymphomes à grandes cellules. Le bilan doit systématiquement comprendre une endoscopie digestive car une localisation gastrique peut s'associer à cette forme ORL (10 à 20%) [36].

### **c- Les localisations neurologiques**

Elles représentent 1 à 2 % des tumeurs cérébrales primitives et environ le même pourcentage pour l'ensemble des lymphomes [36,53].

Leur fréquence est croissante en cas de déficit immunitaire, qu'il soit congénital ou acquis (transplantation et surtout SIDA). Les signes cliniques révélateurs sont :

- troubles psychiques ;
- signes déficitaires focaux ;
- comitialité;
- signes d'hypertension intracrânienne. L'atteinte à type de compression épidurale est plus fréquemment retrouvée dans la maladie de Hodgkin.

### **d- Les localisations osseuses [36]**

Elles correspondent toujours à une forme agressive. Les signes d'appel sont des douleurs osseuses inflammatoires ou éventuellement une fracture pathologique. Leur siège préférentiel est le bassin ou le rachis. L'atteinte osseuse est souvent l'indice d'un lymphome cliniquement très étendu.

### **e- Les localisations cutanées [64]**

Elles sont rares et on en distingue deux formes :

#### **❖ *les lymphomes T épidermotropes***

Dominés par le mycosis fungoïde (représente environ 2% des lymphomes) qui peut être : soit classiquement progressif, soit tumoral d'emblée, soit érythrodermique ; le traitement repose sur les applications locales de méthotrexate ou de corticoïdes, parfois une irradiation sélective des lésions.

#### **❖ *les lymphomes cutanés mm épidermotropes***

Ils se présentent sous l'aspect de nodules ou de tumeurs très souvent regroupées. Ils siègent de façon préférentielle à la tête, au tronc ou aux membres. Ce sont soit des

localisations cutanées d'un lymphome disséminé, soit une localisation cutanée isolée.

### **f- Les localisations urogénitales**

Les lymphomes constituent le principal néoplasie testiculaire après 60 ans, l'orchidomégalie révélatrice est presque toujours unilatérale [47].

Les localisations rénales sont habituellement asymptomatiques.

Chez la femme, les rares formes génitales atteignent préférentiellement le sein (il existe aussi des formes ovariennes, vaginales, utérines).

### **g- Les localisations Pleuro—pulmonaires**

#### *❖ Pleurales*

Elles représentent près de 15 % des lymphomes agressifs et témoignent d'une extension clinique importante de la maladie. Le tableau clinique est dominé par une pleurésie abondante et récidivante avec son contingent de dyspnées et de douleurs thoraciques unies ou bilatérales.

#### *❖ Pulmonaires*

L'atteinte lymphomateuse pulmonaire secondaire est surtout le fait des lymphomes agressifs. Elle est présente dans 10 % des cas et est asymptomatique. Par contre, l'atteinte pulmonaire primitive est exceptionnelle ; 0,5 % de l'ensemble des lymphomes.

### **h- Les localisations cardiaques**

Secondaires ou primitives, elles peuvent parfois mimer une cardiomyopathie hypertrophique. Le diagnostic autrefois autopsique est aujourd'hui aisé grâce à l'échographie bidimensionnelle.

## **i- Les localisations formes particulières**

### **❖ *Lymphomes et grossesse***

La gestation favorise la poussée de la maladie et pose le problème d'interruption de la grossesse.

Après la guérison, il faut attendre trois ans au moins pour contracter une autre grossesse.

### **❖ *Lymphomes de l'enfant [10]***

Les LMNH représentent 10% des proliférations malignes chez l'enfant et sont toujours de haut grade de malignité. Ces LMNH peuvent histologiquement être séparés en lymphomes de Burkitt, lymphomes lymphoblastiques et lymphomes à grandes cellules. Les lymphomes lymphoblastiques représentent environ 30% des LMNH de l'enfant, et le pic d'incidence se situe à 10 ans. Les garçons sont plus atteints que les filles (sex-ratio = 2)

### **❖ *Lymphomes des sujets immunodéprimés***

Les états d'immunodéficience congénitaux ou acquis favorisent le développement de lymphomes particuliers. Ils sont fréquemment extra ganglionnaires, généralement de type B et semblent associés au virus d'Epstein Barr (EBV). Leur fréquence croît rapidement avec l'essor des transplantations et l'extension du SIDA [48,53].

Les lymphomes chez les sujets immunodéprimés (en particulier liés à l'infection à VIH) ont souvent des localisations neurologiques et de haut grade de malignité (à grandes cellules) à l'histologie [53].

Au total, les lymphomes malins non Hodgkiniens sont d'un polymorphisme clinique marqué car ils peuvent toucher tous les organes, et cela pose de sérieux problèmes puisqu'ils feront errer parfois longtemps le diagnostic.

### **I.1.3.2 Diagnostic différentiel**

Devant la polyadénopathie, le diagnostic différentiel peut se faire avec :

- ❖ **La maladie de HODGKIN** caractérisée par les cellules de Sternberg retrouvées à l'examen anatomopathologique.
  
- ❖ **Le lymphome angio-immunoblastique** : l'examen histologique met en évidence :
  - un effacement de l'architecture ;
  - une hyperplasie vasculaire ;
  - une infiltration par une population lymphoïde polymorphe comportant des immunoblastes.
  
- ❖ *Les métastases d'un carcinome indifférencié*

Il peut également se faire avec toutes les causes de fièvre prolongée.

## **II- LYMPHOMES FOLLICULAIRES**

### **II-1 Caractéristiques générales**

Les lymphomes folliculaires font partie des lymphomes non hodgkiniens (LNH) de faible malignité histologique connus depuis plus de 70 ans, initialement décrits sous le terme de lymphomes gigantomfolliculaires. Dans la Formulation de travail à usage clinique, les lymphomes de faible grade comprennent:

- les lymphomes lymphocytaires et leur sous-type lymphoplasmocytaire ;
- les lymphomes folliculaires à petites cellules ;
- les lymphomes folliculaires mixtes.

Plus récemment, la classification REAL a ajouté plusieurs entités qui n'avaient pas été antérieurement décrites avec précision sans spécifier pour autant lesquelles de ces entités peuvent être considérées comme de faible grade.

Ces LF individualisées récemment à travers la classification OMS des lymphomes, sont de loin, les plus fréquents des lymphomes indolents.

Ils représentent 25 à 35% de l'ensemble des lymphomes. Sur le plan clinique, la majorité des patients se présentent avec un syndrome polyganglionnaire d'allure chronique inflammatoire.

Seul un quart des patients présente des signes cliniques d'évolutivité.

La maladie survient préférentiellement chez le sujet âgé avec une moyenne de survenue de 55 à 65 ans. Il n'y a pas de prédominance d'un sexe sur l'autre.

La maladie est d'emblée disséminée au diagnostic. En effet, les stades III et IV représentent plus de 70%. L'envahissement médullaire est fréquent surtout dans les formes folliculaires à petites cellules clivées avec 40 à 60% du total, tandis que l'extension médullaire au cours des lymphomes folliculaires mixtes représente 25 à 35%.

Avant la reconnaissance immunophénotypique des différents sous types de lymphomes folliculaires, une large description a été effectuée sur les aspects pathogéniques différentiels des LF. Le degré de la présentation nodulaire a été associé à un bon pronostic.

## **II-2 Pronostic des lymphomes folliculaires**

Dans une étude rétrospective en 1995, de 212 malades suivis pendant une durée médiane de 12 ans, la survie médiane fut de 9 ans [53]. Cette survie ne s'est pas améliorée au cours des 30 dernières années. Dans l'étude de Johnson et al, [53] le taux de réponse au traitement initial était de 88 % avec un délai médian sans progression de 31 mois. Après rechute, le taux de réponse au traitement de rattrapage diminue progressivement tandis que la survie sans rechute se raccourcit. Finalement, la quasi-totalité des malades meurt du lymphome [53].

Au cours de l'évolution, un lymphome folliculaire peut se transformer en un lymphome de malignité intermédiaire ou élevée, notamment un lymphome diffus à grandes cellules. La fréquence de cette transformation histologique varie selon les études.

Dans l'étude de Stanford [83], une transformation histologique survenait dans la quasi-totalité des cas de lymphome folliculaire avec une incidence annuelle de 8 %.

Les études autopsiques ont confirmé qu'une transformation histologique était présente chez la quasi-totalité des malades décédés d'un lymphome folliculaire. D'autres études ont montré une incidence plus faible de transformation histologique. Ainsi dans un groupe de 220 malades suivis pendant une durée médiane de 9 ans, l'incidence de transformation histologique n'était que de 24 % avec un plateau après 6 ans) [11].

Le pronostic des lymphomes folliculaires après transformation est très mauvais avec une survie médiane inférieure à 1 an. Cependant, le groupe de Stanford a rapporté des résultats meilleurs avec une survie médiane de 22 mois dans un groupe de 74 malades ayant eu une transformation histologique, avec même une survie médiane de 81 mois dans un petit groupe de malades qui n'avaient pas été antérieurement traités [83]. Ces différences peuvent s'expliquer par des divergences de critères de diagnostic d'une transformation histologique.

Ainsi, la prise en charge des malades atteints de lymphome folliculaire doit tenir compte de plusieurs caractéristiques de cette histoire naturelle :

- dans la mesure où tous les malades meurent de leur lymphome, un traitement est nécessaire à un moment ou à un autre de l'évolution et une abstention thérapeutique ne peut être que transitoire ;
- l'espérance de vie de ces malades étant prolongée, la mortalité et la morbidité du traitement initial doivent être aussi modérées que possible ;
- le pronostic médiocre après rechute justifie dans ces circonstances des traitements plus agressifs si, et seulement si, leur efficacité est appréciée dans le cadre d'un essai clinique ;
- lors de la progression ou de la rechute, une transformation histologique doit être recherchée par biopsie des sites tumoraux les plus volumineux et/ou les plus évolutifs.

Le tableau I est une liste des facteurs pronostiques qui ont été identifiés dans les lymphomes folliculaires.

**Tableau I : Facteurs pronostiques des lymphomes folliculaires.**

<b>PRONOSTIC DEFAVORABLE</b>	<b>PRONOSTIC FAVORABLE</b>
Architecture folliculaire et diffuse	Architecture exclusivement folliculaire
Sous-type à grandes cellules ou mixte	Sous-type a petites cellules
Index de prolifération élevé	Index de prolifération faible
Anomalies chromosomiques autres que la translocation (14 ; 18)*	Présence exclusive d'une translocation (14 ; 18)
Sexe masculin	Sexe féminin
Age > 60-70 ans	Age < 60-70 ans
Stade Ann Arbor III-IV	Stade Ann Arbor I-II
Symptôme(s) B	Absence de symptôme B
Indice d'activité ECOG > 2	Indice d'activité ECOG 0-1
Plus d'une localisation extraganglionnaire	0-1 localisation extraganglionnaire
Masse tumorale > 7-10 cm	Absence de masse tumorale > 7-10 cm
Hépatosplénomégalie	Taille normale de la rate et du foie
Infiltration diffuse de la moelle osseuse	Absence d'infiltration de la moelle ou

	infiltration mineure
Anémie	Taux d'hémoglobine normal
Taux de LDH augmenté	LDH sérique normale
Taux de $\beta$ 2-microglobuline sérique	Taux normale de $\beta$ 2-microglobuline

Hyperploïdie ou anomalies chromosomiques additionnelles : 6q-, trisomie 3, 7, 12, 18 ou 21, anomalies respectives du chromosome 3, 17,...

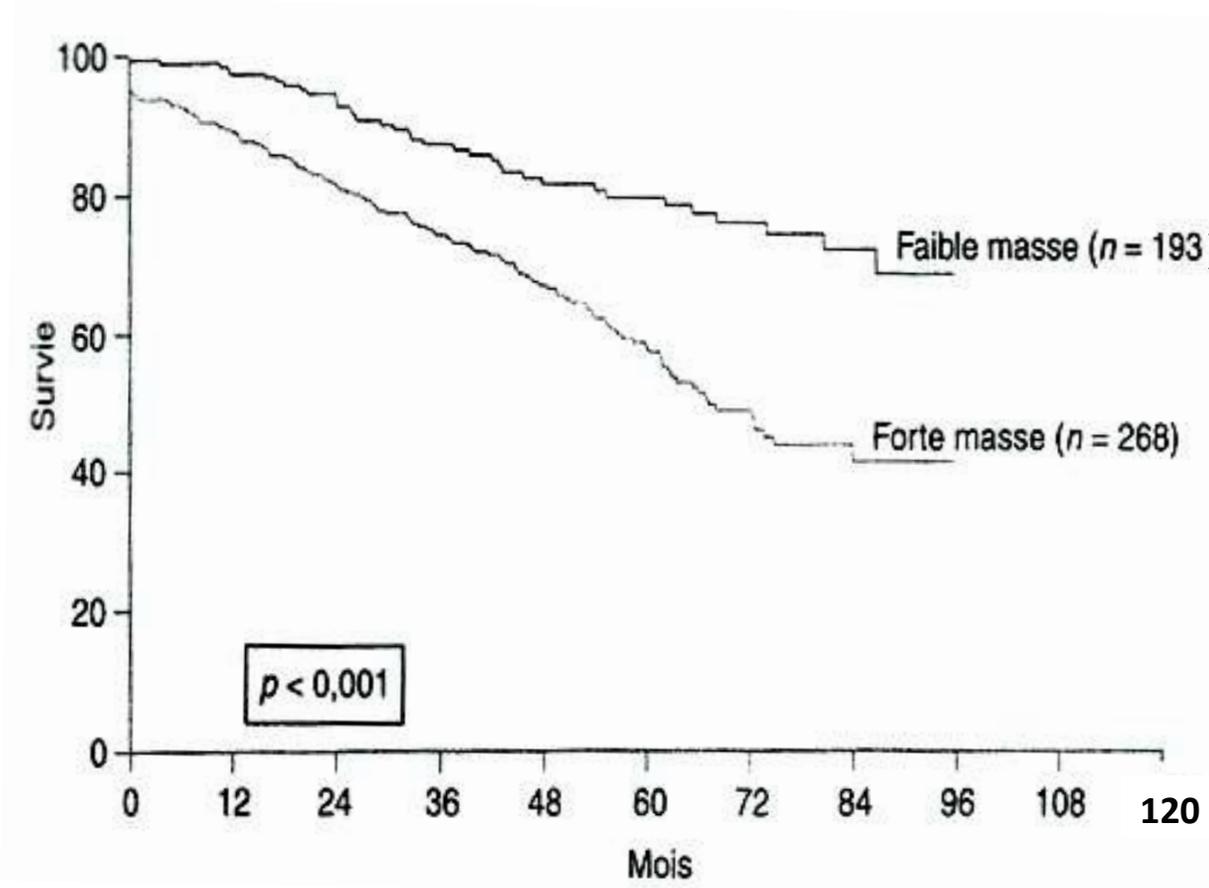
ECOG : Eastern cooperative oncology group ; LDH : lactico-déshydrogénase

Plusieurs index pronostiques ont été proposés et le Groupe d'études des lymphomes folliculaires (GELF) a séparé les malades selon des facteurs pronostiques établis d'après les données de la littérature et des essais pratiqués dans les années 1980 [54] ; le tableau II permettant de séparer deux groupes de malades aux médianes de survie significativement différentes (figure 1).

**Tableau II : Critères de forte masse tumorale utilisés dans l'étude du Groupe d'étude des lymphomes folliculaires (GELF) [84]**

**La présence d'au moins un de ces critères conduit à considérer le lymphome comme de forte masse tumorale :**

- localisation(s) ganglionnaire(s) ou extraganglionnaire(s) de taille supérieure à 7 cm
- au moins trois localisations ganglionnaires de trois aires différentes, chacune d'un diamètre supérieur à 3 cm ;
- symptôme(s) B ;
- localisation considérée comme « préoccupante » : épanchement pleural ou péritonéal, compression urétérale, localisation épидurale...
- splénomégalie dépassant la ligne ombilicale ;
- cytopénié sanguine.



**Figure 1 : Survie globale des malades du protocole GELF (Groupe d'étude des lymphomes folliculaires) selon la masse tumorale [54].**

L'index pronostique international proposé pour les lymphomes agressifs peut s'appliquer aux lymphomes de faible grade et permet de discriminer des groupes de pronostic différent [78].

Cependant, selon les facteurs de l'index pronostique international, la majorité des malades atteints de lymphome folliculaire a un bon pronostic car rares sont les malades ayant plusieurs facteurs de mauvais pronostic (tableau III).

**Tableau III: Pronostic des lymphomes de faible grade selon les facteurs pronostiques de l'index pronostique international des lymphomes agressifs [29]**

Nombre de facteurs pronostiques	Nombre de malades	Survie à 5 ans (%)
0-1	73	78
2	84	63
3	53	42
4-5	19	43

Les facteurs péjoratifs selon l'Index pronostique International sont :

- un âge supérieur à 60 ans
- un taux sérique de lacticocléshydrogénase (LDH) augmenté
- taux d'hémoglobine
- un stade Ann Arbor III-IV
- plus d'une localisation extranodale.

D'autres études suggèrent également une importante valeur pronostique du taux sérique de lacticocléshydrogénase (LDH),  $\alpha$  et de  $\beta$  2-microglobuline [11].

L'établissement d'un index pronostique réservé aux lymphomes folliculaires semble indispensable, notamment pour stratifier les malades dans le cadre d'essais thérapeutiques.

## **II-3 Traitement**

### **II-3-1 Lymphomes folliculaires localisés**

Après bilan d'extension, seulement 15 à 20 % des malades atteints de lymphome folliculaire ont une forme localisée. Pour ces malades, la radiothérapie est le traitement standard. Il n'y a pas de relation dose -effet au-delà d'une dose de 20-25 Gy [76] ; et à la dose habituelle de 35 Gray, le risque de rechute dans les sites irradiés est inférieur à 10 %.

Il n'y a pas d'indication d'irradiation étendue. Le risque de rechute après irradiation exclusive est d'environ 50 %, la majorité survenant dans les 5 ans, mais certaines rechutes tardives, au-delà de 10 ans, demeurent possibles. Le risque de rechute est plus élevé chez le malade âgé, ayant des symptômes généraux, un stade ANN ARBOR II et/ou une volumineuse masse tumorale.

Chez ces malades, il semble qu'une chimiothérapie par chlorambucil ou association CVP combinée à l'irradiation localisée allonge la survie sans rechute, mais ne semble pas avoir d'influence sur la survie globale.

### **II-3-2 Les formes disséminées**

#### **II-3-1 Abstention thérapeutique**

Dans un groupe de 83 malades sélectionnés, l'équipe de Stanford a montré qu'une abstention thérapeutique jusqu'à progression symptomatique pouvait être envisagée [47].

Le délai médian avant initiation du traitement était de 48 mois pour les malades atteints d'un lymphome folliculaire à petites cellules, de 16,5 mois pour ceux atteints d'un lymphome folliculaire mixte. La survie dépassait 80 % à 5 ans, avec une incidence de transformation histologique de 19 %, non différente de celle d'un groupe de malades d'emblée traités [47].

Ces caractéristiques ont été étendues à une série de plus de 300 malades [46].

En outre, les auteurs ont rapporté une incidence de régression spontanée de la maladie de 23 %.

Deux études ont évalué prospectivement la possibilité d'abstention thérapeutique. Dans l'une, une chimiothérapie agressive de type Pro-MACE-MOPP avec irradiation nodale a été comparée à l'abstention thérapeutique. Il n'y avait pas de différence de survie entre les deux groupes au délai médian de suivi de 4 ans [82].

Dans l'étude prospective du GELF chez des malades ayant une faible masse tumorale, le délai médian avant progression était de 24 mois en cas d'abstention thérapeutique, 40 mois en cas de mono chimiothérapie par alkylant et de 35 mois en cas de traitement initial par interféron alpha. [16]

L'abstention thérapeutique peut donc être proposée à des malades atteints de lymphome folliculaire disséminé et sélectionnés par l'absence de facteur pronostique péjoratif.

### **II-3-2-2 Irradiation**

Une irradiation nodale a longtemps été le traitement standard des malades ayant un lymphome folliculaire de stade III [50].

Cependant, des taux de rechute assez élevés, une toxicité notable et les effets indésirables de ces irradiations étendues ont conduit progressivement à leur abandon. Il en est de même des irradiations corporelles a faible dose (1,5 a 2 Gy par fractions de 0,25 Gy) dont l'efficacité était notable, mais la toxicité hématologique également significative avec un risque de développement à long terme de syndrome myélodysplasique.

### **II-3-2-3 Chimiothérapie conventionnelle sans anthracycline**

Une monochimiothérapie par alkylant, chlorambucil ou cyclophosphamide est le traitement standard des lymphomes folliculaires. Les études rétrospectives ont montré un taux de réponse d'environ 70 % avec une durée médiane de réponse de 12 à 18 mois, mais le taux de rechute dans les 5 années suivantes est élevé et peu de malades sont guéris. L'association CVP donne des résultats similaires et les quelques études randomisées rapportées n'ont pas montré de différence entre ces deux types de traitement.

### **II-3-2-4 Chimiothérapie CHOP**

Le protocole CHOP est actuellement le traitement standard des lymphomes agressifs. Dans certaines études rétrospectives, non randomisées, une chimiothérapie de type CHOP semblait donner des résultats meilleurs en termes de survie sans progression et de survie globale par rapport à des chimiothérapies CVP, Les études randomisées testant la place de la doxorubicine dans les lymphomes folliculaires sont en fait rares :

- dans l'étude de Lepage et al. [56]

comparant une chimiothérapie procarbazine-CVP avec la même chimiothérapie m plus doxorubicine, il n'y avait aucune différence en termes de réponse ou de survie;

- dans une autre étude [55]

comparant chlorambucil-prednisone à une chimiothérapie de type CHOP, il n'y avait pas non plus de différence de réponse ni de survie.

Si la doxorubicine a un rôle dans les lymphomes folliculaires, il est mineur, et de toute façon elle n'empêche pas le taux élevé de rechute.

### **II-3-2-5 Intensification thérapeutique**

Le taux élevé de rechute avec les chimiothérapies conventionnelles de lymphome folliculaire a conduit à proposer l'augmenter la dose et/ou l'intensité de dose de la chimiothérapie pour améliorer le taux de réponse complète et diminuer le taux de rechute. Anderson et coll. ont ainsi testé des chimiothérapies très complexes alternant plusieurs protocoles d'efficacité reconnue dans les lymphomes non hodgkiniens [59].

Ces auteurs ont rapporté un taux de réponse complète s'élevant à 65 %, y compris avec négativation moléculaire, mais ce type de traitement a une toxicité sévère et doit être comparé à des chimiothérapies conventionnelles.

### **II-3-2-6 Place de l'interféron alpha**

Des études de phase II pratiquées dans les années 1975-1980 avaient montré un taux de réponse dans les lymphomes folliculaires de l'ordre de 30 à 50 % après traitement par interféron alpha, y compris dans les formes chimiorésistantes. Cette efficacité en monothérapie a récemment été confirmée [16].

Les essais actuels ont démontré la place de l'interféron essentiellement dans deux circonstances :

#### **II-3-2-6-1 En traitement d'entretien après réponse maximale à la chimiothérapie**

Deux études importantes ont confirmé sa place 1 dans l'étude de l'OERTC (Organisation européenne de recherche et de traitement du cancer), les patients atteints d'un lymphome folliculaire traité par chimiothérapie CVP avec éventuellement irradiation des masses tumorales volumineuses étaient randomisés entre abstention thérapeutique ou interféron alpha 2a à la dose de 3 MU, 3 fois par semaine pendant 1 an.

Par rapport au bras contrôle, la survie médiane sans progression passe de 87 semaines à 120 semaines avec interféron sans différence de survie entre les deux bras (mais le recul est faible) [39].

Dans une étude allemande [81], le schéma est identique sauf que l'interféron est administré à plus forte dose et surtout, non pas pendant un délai fixe, mais jusqu'à toxicité insupportable ou progression. La survie médiane sans progression est de 31 mois dans le bras avec interféron contre 12 mois dans le bras abstention avec également un suivi trop bref pour conclure sur une éventuelle différence de survie.

#### **II-3-2-6-2 En association avec une chimiothérapie conventionnelle**

Ces essais sont justifiés par la démonstration in vitro ou chez l'animal d'effets additifs ou synergiques entre l'interféron alpha et plusieurs cytotoxiques actifs dans les lymphomes, notamment le cyclophosphamide et la doxorubicine.

Les associations d'un alkylant oral (cyclophosphamide ou chlorambucil) + interféron alpha n'ont pas démontré d'efficacité supérieure au traitement par alkylant seul dans des essais de portée limitée.

Deux études sont importantes. L'étude de l'ECOG [68] a porté sur des malades traités par chimiothérapie de type CHOP uniquement ou avec de l'interféron alpha donné pendant 5 jours avant chaque cycle de chimiothérapie.

Les résultats de cet essai sont mentionnés dans le tableau IV.

Dans l'essai du GELF 86, les malades atteints de lymphome folliculaire de forte masse tumorale étaient traités par une chimiothérapie CHVP (proche d'un CHOP avec demi-dose de doxorubicine) avec ou sans interféron donné concomitamment pendant 18 mois.

Les résultats sont également mentionnés dans le tableau IV.

**Tableau IV : Survie sans progression des malades traités par une chimiothérapie de type CHOP ou COPA avec ou sans interféron Alpha (IFN 11) selon les résultats de l'ECOG ou du groupe d'étude des lymphomes folliculaires (GELF)**

Référence	Traitement	Survie sans progression (%)	
		3 ans	5 ans
[162] [ECOG)	COPA	25	19
	1-COPA	45	34
[169] (GELF)	CHVP	31	17
	CHVP +1FN $\alpha$	47	29

⇒ COPA : cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>,  
 vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup>,  
 doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup>,  
 prednisone 100 mg/m<sup>2</sup> x5 jours

} Un cycle toutes les 4 semaines  
 huit à neuf Cycles

⇒ I-COPA : COPA + IFN $\alpha$ 2a, 6 MU/m<sup>2</sup>/j x5 jours précédant chaque cycle de chimiothérapie.

⇒ CHVP : cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>,  
 téniposide 60 mg/m<sup>2</sup>,  
 doxorubicine 25 mg/m<sup>2</sup>  
 prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> x 5 jours,

} un cycle par mois x 6 mois, puis un cycles  
 tous les 2 mois x 1 an

⇒ CHVP +1FN $\alpha$  1 CHVP +1FN $\alpha$ 2b, 5 MU x3 fois par semaines x 18 mois

L'essai du GELF est le seul à montrer un bénéfice non seulement de survie sans événement, mais également de survie globale en faveur des patients traités par l'interféron, avantage qui se traduit également en un surcroît de qualité vie optimale [26].

⇒ Les analogues des purines

Les analogues des purines sont des médicaments qui interfèrent avec l'adénosine désaminase. Deux de ces médicaments ont été particulièrement étudiés dans les lymphomes folliculaires : la fludarabine et la 2CdA. [77]

*La fludarabine* est transportée activement dans les cellules ou elle est phosphorylée en fluoroadénine triphosphate. Ce composé inhibe la synthèse d'acide désoxyribonucléique (ADN) et d'acide ribonucléique (ARN) et aboutit à la mort cellulaire par apoptose [65].

La fludarabine est habituellement donnée à une dose de  $25 \text{ mg/m}^2/\text{j}$  pendant 5 jours toutes les 4 semaines, ce fractionnement de l'administration diminuant considérablement le risque de toxicité neurologique centrale.

Les résultats des plus importants essais de phase II de la fludarabine dans les lymphomes de faible grade sont mentionnés dans le tableau V.

**Tableau V : Traitement par fludarabine des lymphomes non hodgkiniens indolents.**

Nombre de patients*	Nombre de patients non prétraités	Taux de réponse (%)	Nombre de patients atteints de LF	Taux de réponse chez les patients atteints de LF
25	0	32	8	62
40	0	57	28	68
28	0	48	23	48
38	0	31	NP	NP
81	16	49	NP	NP
21	8	67	NP	NP
49	49	67	49	67

\*Evaluables pour la réponse. LF : lymphome folliculaire ; NP : non précisé

Dans l'étude du Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA) [71], le taux de réponse global était de 65 % avec un taux de réponse complète de 37 % mais une médiane de survie sans progression ne dépassant pas 9 mois.

Plusieurs essais associant la fludarabine à d'autres médicaments, notamment la mitoxantrone et la dexaméthasone, sont en cours.

La 2CdA est un analogue des purines résistant à l'adenosine désaminase.

Elle s'accumule dans les cellules comportant de grandes quantités de désoxycytidine kinase, notamment les cellules lymphoïdes ou elle provoque des ruptures d'ADN et

la mort apoptotique. Dans les études initiales, la 2CdA était habituellement donnée par voie intraveineuse continue (0,1 mg/kg/j pendant 7 jours).

Les essais les plus récents reposent sur un schéma d'administration plus simple : dose de 6 à 12 mg./m<sup>2</sup>/j pendant 5 jours en perfusion intraveineuse de 2 heures avec des résultats similaires. Les résultats des essais de la 2CdA sont mentionnés dans le tableau VI.

**Tableau VI : Traitement par 2-chlorodésoxyadénosine des lymphomes non hodgkiniens indolents.**

Nombre de patients	Nombre de patients non prétraités	Dose et voie d'administration	Taux de réponse (%)	Nombre de malades avec LF	Taux de réponse dans les LF
40	0	0,1mg/kg/j jour IV continue	43	24	50
20	0	Idem	45	6	50
11	0	Idem	54	NP	NP
26	26	Idem	88	10	NP
46*	26	12mg/m <sup>2</sup> /jx5 jour IN en 2 heures	80	NP	NP
15	NP	5mg/m <sup>2</sup> /jx 5 jours IV en 2 heures	60	5	80
43**	0	Idem	25	16	NP
20	20	Idem	60	NP	NP

39	39	0,14mg/kg/jx 5 jours IV en 2 heures	100	NP	NP
----	----	-------------------------------------------	-----	----	----

\*Suivi d'un traitement d'entretien par interféron alpha ; \*\*Dont 6 patients traités en outre par cisplatine-bléomycine-preclnison.

LF : lymphome folliculaire ; IV : intraveineux ; NP : non précisé.

Le déficit immunitaire cellulaire T sévère induit par la fludarabine et la 2CdA augmente notablement le risque d'infection opportuniste, y compris après la fin du traitement [19]

### **II3-2-7 Autres modalités thérapeutiques**

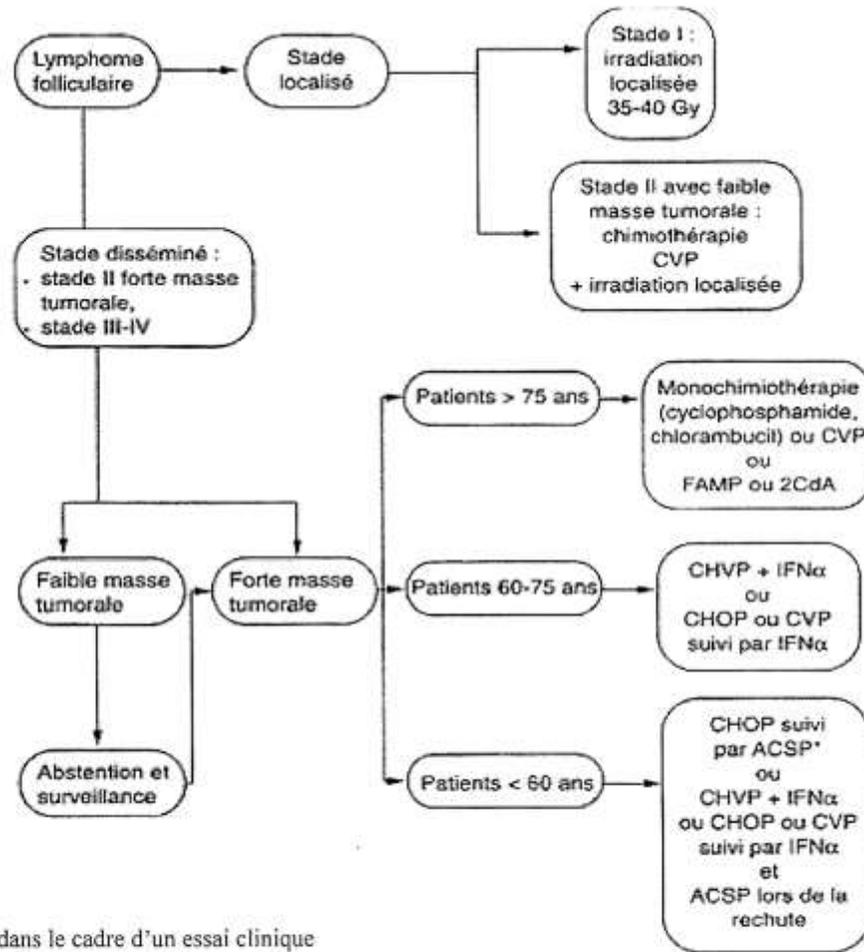
Au cours des 10 dernières années, plusieurs essais de traitement par des anticorps monoclonaux anti-B ont été rapportés [36]. Leurs résultats sont globalement décevants, essentiellement en raison de la capacité des cellules lymphomateuses à internaliser les antigènes B, au développement d'anticorps antimurins et à la difficulté de saturer les sites antigéniques avec les schémas habituels d'administration.

Plus récemment, des traitements par un anticorps hybride murin et humain anti-, CD20 (IDEC C2B8) ont été rapportés avec des résultats encourageants [57], notamment en association à une chimiothérapie CHOP.

Les anticorps monoclonaux peuvent également être conjugués à des toxines ou des radioéléments pour améliorer la délivrance de ces substances cytotoxique directement dans les cellules malignes. Ces traitements sont d'autant plus efficaces que la maladie résiduelle est minime [38].

Enfin, les idiotypes des immunoglobulines de surface des cellules B peuvent être utilisés comme antigènes soit en produisant des anticorps anti-idiotypes [17], mais avec les mêmes réserves que pour les anticorps monoclonaux, soit en utilisant l'idiotype lui-même pour une vaccinothérapie.

Le schéma de la figure 2 peut être proposé pour le traitement des différentes formes de lymphome folliculaire. Cependant, dans la mesure où aucun traitement ne permet avec certitude de guérir les lymphomes folliculaires, d'autres schémas thérapeutiques peuvent être envisagés dans le cadre d'essais cliniques.



\* uniquement dans le cadre d'un essai clinique  
CVP : Cyclophosphamide-vincristine-prednisone  
FAMP : Fludarabine monophosphate  
2CdA : 2-Chlorodésoxyadénosine  
CHV (O) P : Cyclophosphamide doxorubicine téniposide (ou vincristine) prednisone  
IFN $\alpha$  : interféron Alpha  
ACSP : Autogreffe de cellules souches périphériques

**Figure 2 : Propositions schématique de traitement de première ligne d'un lymphome folliculaire**

**Deuxième partie :**  
**Etude expérimentale**

# **Chapitre I :**

## **Matériel et méthodes**

## **I-MATERIEL D'ETUDE**

### **I-1 Cadre et type de l'étude**

Il s'est agi d'une étude rétrospective réalisée dans le service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon. Ce service avec une capacité de 30 lits, permet la prise en charge de patients atteints de maladies du sang en général et en particulier les hémopathies malignes.

### **I-2 Population étudiée et période d'étude**

Cette étude a concerné des patients atteints de lymphomes folliculaires hospitalisés de juillet 2009 à décembre 2012.

### **I-3 Méthode d'échantillonnage**

Il s'agit d'un échantillonnage de type aléatoire systématique ou de type "ad hoc".

### **I-4 Sélection**

Etaient éligibles pour cette étude, les patients présentant un diagnostic histologique de lymphome folliculaire, incluant l'ensemble des sous types histologiques selon la classification de Kiel actualisée. Une relecture des pièces a été réalisée afin d'établir une correspondance avec Working Classification [52].

#### **I-4-1 Les critères d'inclusion étaient les suivants :**

- Sujet de race noire
- Présentant un lymphome folliculaire
- Avoir fait l'objet d'un bilan d'évolutivité clinique et biologique renfermant les paramètres du FLIPI et d'un bilan d'extension
- Ayant reçu un traitement bien codifié

- Comportant le profit évolutif

#### **I-4-2 Les critères de non inclusion étaient les suivants :**

- Données histologiques incomplètes pour la caractérisation histologique
- Des données du FLIPI manquantes pour la caractérisation
- Absence d'information sur le devenir des patients

Ces critères de sélection nous ont permis de recueillir 40 dossiers sur 55 examens.

## **II- METHODES D'ETUDE**

### **II-1 Méthodes cliniques**

#### **II-1-1 Données épidémiologiques**

Nous avons recueilli les données épidémiologiques suivantes : âge, sexe, niveau socioéconomique, pour définir le niveau socio-économique, nous avons tenu compte des critères suivants : le revenu mensuel ou annuel, la profession, le type d'habitation, les dépenses journalières, la capacité à honorer les ordonnances médicales et à payer les frais de séjour hospitalier.

#### **II-1-2 Données cliniques**

Les données cliniques suivantes ont été recherchées à savoir :

- L'état général
- Le syndrome tumoral : adénopathies, splénomégalie et/ou une hépatomégalie
- Les signes d'évolutivité clinique : une fièvre supérieure à 38°C évoluant depuis au moins 8 jours, un amaigrissement supérieur à 10% du poids corporel, survenu depuis moins de 6 mois, des sueurs nocturnes profuses.

## **II-2 Données para cliniques**

### **II-2-1 Bilan diagnostique**

#### **H-2-1-1 Biopsie ganglionnaire avec examen anatomopathologique**

La biopsie avec examen anatomopathologique constitue le seul moyen diagnostique des lymphomes malins non hodgkiniens.

L'étude anatomopathologique permet la classification internationale selon la Working Formulation. L'architecture du ganglion est préservée : comme dans le ganglion normal, la prolifération s'organise en follicules ou nodules autour du réseau de cellules folliculaires dendritiques. Tantôt la prolifération est uniquement folliculaire. Tantôt une partie de la prolifération est devenue diffuse (formes partiellement folliculaires) et ces lymphomes d'architecture folliculaire et diffuse sont considérés, sur le plan clinique et thérapeutique, comme des lymphomes folliculaires. Dans ces cas douteux, il est utile de confirmer l'architecture folliculaire par la mise en évidence du réseau des cellules folliculaires dendritiques à l'aide d'anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre ces cellules.

Sur le plan cytologique, la prolifération est composée de proportions variables de petites cellules (cellules de la taille d'un lymphocyte, au noyau rond ou légèrement clivé, au cytoplasme très peu abondant) et de cellules de plus grande taille (cellules au noyau clivé, au cytoplasme plus abondant dénommées centrocytes et cellules de grande taille au noyau rond avec un nucléole juxta membranaire dénommées centroblastes). Selon la proportion respective de ces divers types de cellules lymphoïdes, la formulation de Travail à usage clinique distingue 3 sous-types de lymphomes folliculaires ;

- Les lymphomes folliculaires à petites cellules (catégorie B)
- Les lymphomes folliculaires mixtes à petites et grandes cellules (catégorie C)
- Les lymphomes folliculaires à grandes cellules (catégories D)

Dans la formulation de travail initiale(1), seuls les deux premiers sous-types cytologiques sont considérés comme de faible malignité, les lymphomes folliculaires à grandes cellules étant considérés de malignité intermédiaire.

### **II-2-1-2 L'adénogramme**

Il constitue un examen d'orientation. La ponction ganglionnaire avec étalement du suc ganglionnaire sur des lames, peut parfois mettre en évidence des cellules monomorphes. Il ne peut cependant remplacer l'examen anatomopathologique du ganglion.

### **II-2-1-3 Le bilan d'évolutivité biologique**

Chaque patient a bénéficié de la réalisation :

- D'un hémogramme
- D'une vitesse de sédimentation globulaire
- De la fibrinémie
- De l'électrophorèse des protides (ou protidogramme)
- Du dosage de fer sérique
- Du dosage de la LDH
- Du dosage de la  $\beta_2$  micro globuline

### **II-2-2 Le bilan d'extension**

- Le bilan radiologique de l'atteinte thoracique repose sur la radiographie du thorax (face et profil) ou sur la tomodensitométrie, à la recherche d'adénopathies médiastinales, d'atteintes pleurales et parenchymateuses
- Le bilan radiologique de l'atteinte abdomino-pelvienne associe échographie ou tomodensitométrie
- Le myélogramme permet de rechercher un envahissement médullaire

Au terme de ce bilan, nous avons utilisé la classification de ANN ARBOR.

### **II-2-3 Les paramètres du FLIPI sont les suivants :**

- L'âge
- Le taux d'hémoglobine
- Le taux de LDH`
- Stade de Ann Arbor
- Localisation extra ganglionnaire

### **II-2-4 Traitement**

1. **Les protocoles thérapeutiques COP et CHOP** sont les plus utilisés

2. **La réponse thérapeutique** quant à elle comprend :

\* la rémission complète (RC) qui est définie comme la disparition de toutes les localisations tumorales confirmée par un bilan d'évaluation post-thérapeutique clinique et para-clinique.

\* l'échec est défini par une absence de réponse ou réponse incomplète après les cures d'attaque

3. **La rechute** : c'est la réapparition du syndrome tumoral avant ou après un an de la prise en charge

4. **La guérison** est affirmée si la rémission complète persiste depuis au moins trois ans.

### **5. Le devenir**

Pour plus de commodité, nous avons subdivisé les patients en vivant ou décédé.

Les patients perdus de vue ont été exclus de l'étude.

## **II-2-5 Analyse des facteurs pronostiques**

Nous avons analysé l'influence des éléments suivants sur l'évolution (l'évènement étant le décès), la réponse thérapeutique (l'évènement étant la RHC) et la survie afin d'en déterminer leur valeur pronostique. Il s'agissait surtout des paramètres du FLIPI :

- L'âge des patients
- Le syndrome tumoral selon Ann Arbor
- L'existence de sites extra-ganglionnaires
- Le taux de LDH
- Taux d'hémoglobine
- Le choix du protocole thérapeutique
- La réponse thérapeutique RHC échec

Sont considérés comme vivants les patients dont nous avons eu des nouvelles à la date de pointe.

Sont considérés comme décédés les patients dont nous avons la connaissance du décès directement ou indirectement par une tierce personne.

## **II-3 Méthode de validation des résultats**

Nous avons effectué la saisie des données sur un ordinateur PC, Office 2007, Windows XP.

Nous avons eu recours aux logiciels STATA et Epi info 6.0 pour réaliser les tests statistiques.

Les tests statistiques que nous avons utilisés pour analyser les facteurs pronostiques sont : le test de Chi-2, le test de Fisher, le test de Student. Le seuil de signification est de 0,05.

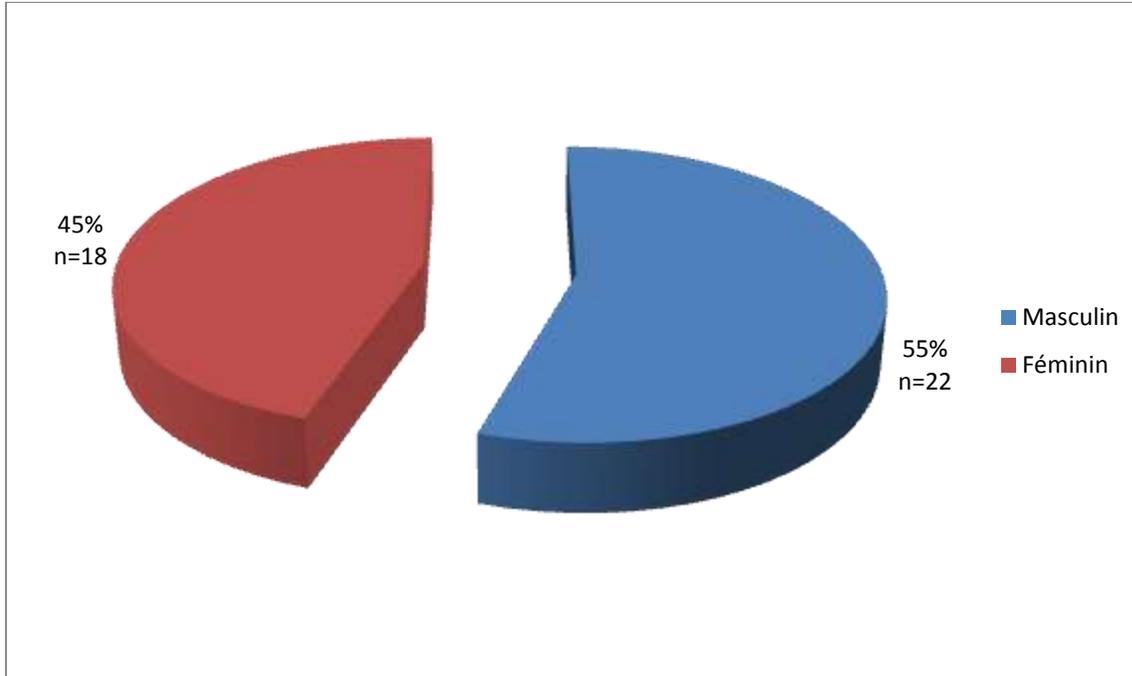
## **Chapitre II :**

# **RESULTATS**

## II-1 DONNÉES DESCRIPTIVES

### II-1-1. Aspects épidémiologiques

#### 1-Le sexe



**Figure 3: Répartition des patients selon le sexe**

Le sex-ratio est de 1,22

Nous avons observé une prédominance masculine avec 55% des cas.

## 2- Tranche d'âge

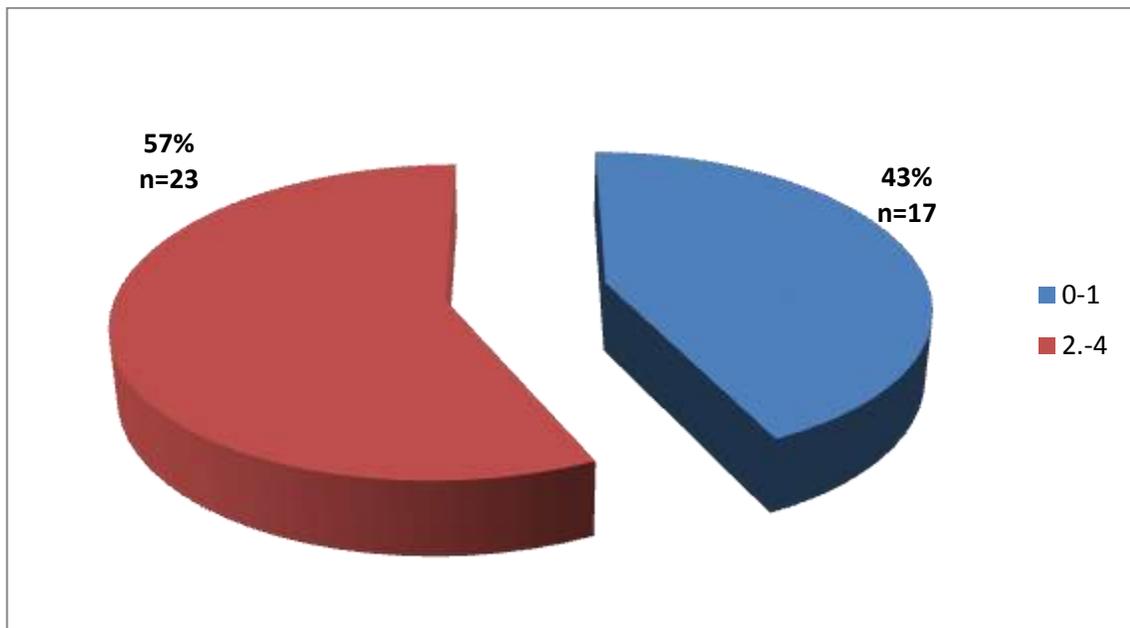
**Tableau VII: Répartition des patients selon la tranche d'âge**

Age (ans)	Effectif	Pourcentage(%)
≤40	2	5
[41-50]	6	15
[51-60[	20	50
≥60	12	30
<b>Total</b>	40	100

Min: 18 ans    Max: 73 ans    Age moyen: 50,83 ans    Ecart-type: 9,56

Les patients âgés de 50 ans étaient les plus représentés soit 80%.

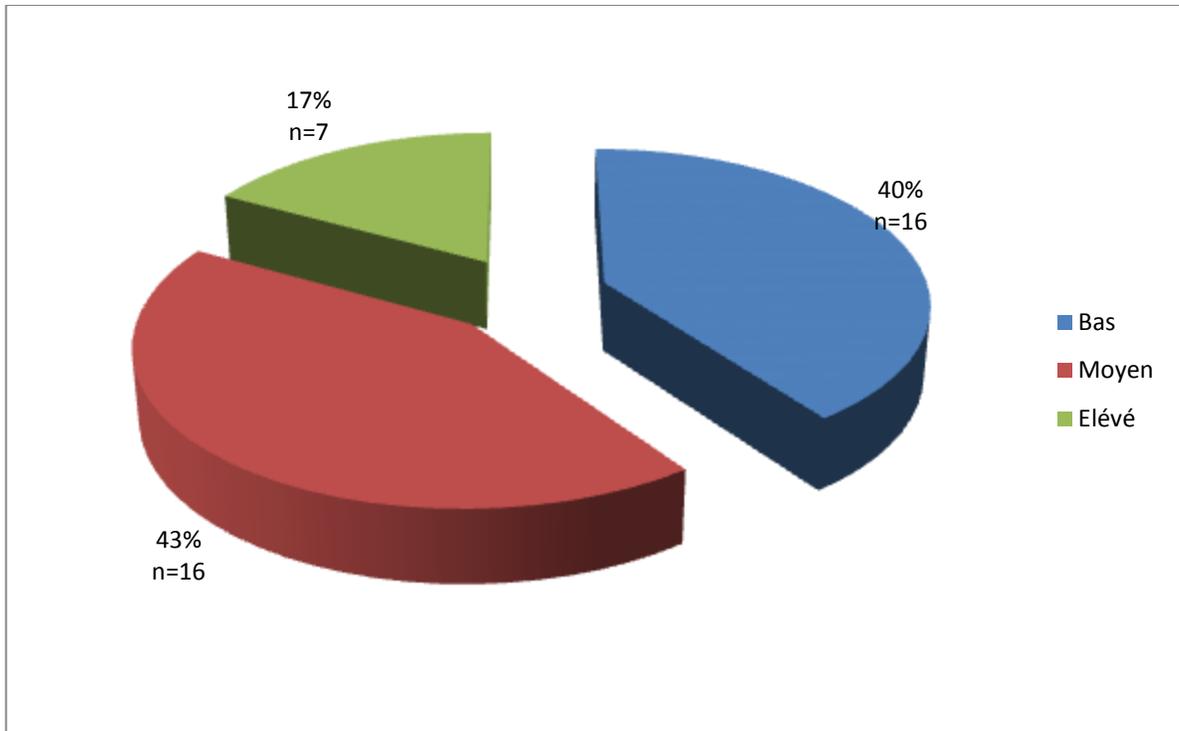
### 3-Index d'activité ECOG



**Figure 4: Répartition des patients selon l'indice d'activité ECOG**

L'indice d'activité ECOG (2-4) était majoritaire représenté soit 57% des cas.

#### 4-Niveau socio-économique

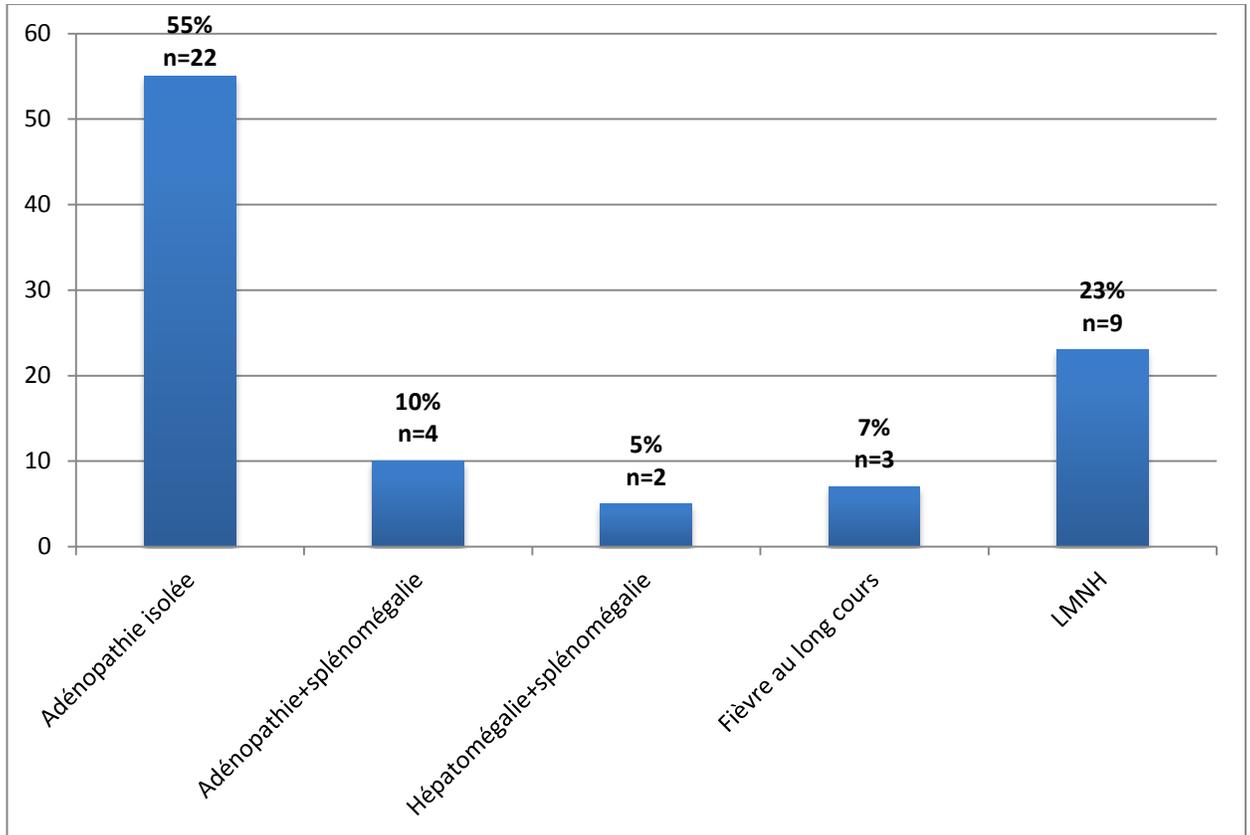


**Figure 5 : répartition des patients selon le niveau socio-économique**

Les patients ayant un niveau socio-économique moyen et bas représentaient respectivement 43% et 40% des cas.

## II-1-2 Aspects cliniques

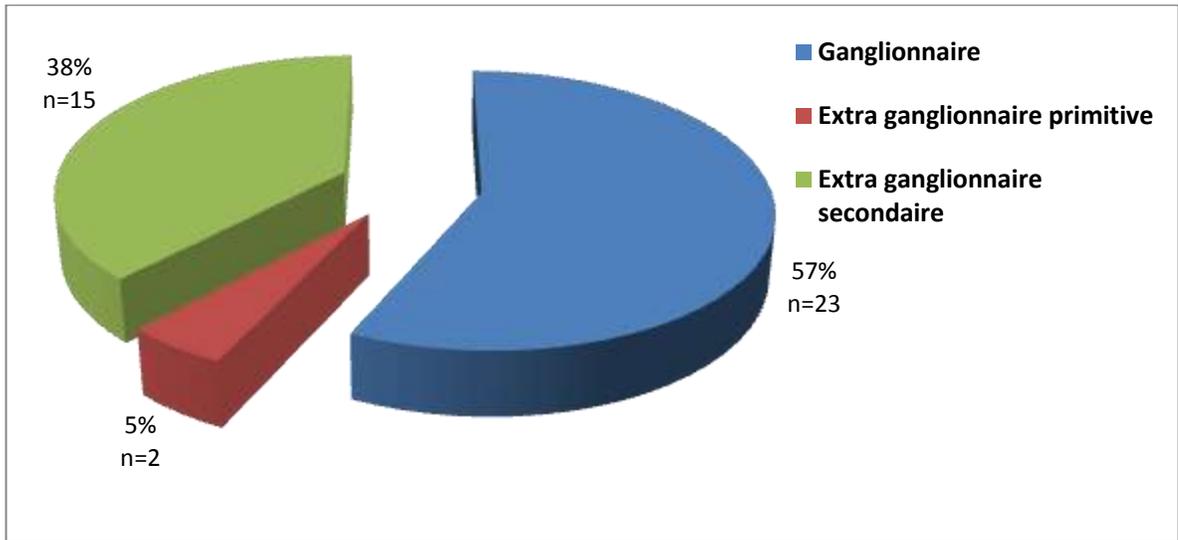
### 1-Répartition des patients selon les motifs de consultation



**Figure 6: Répartition des patients selon le motif de consultation**

L'adénopathie isolée était le motif de consultation le plus observé avec 55% des cas.

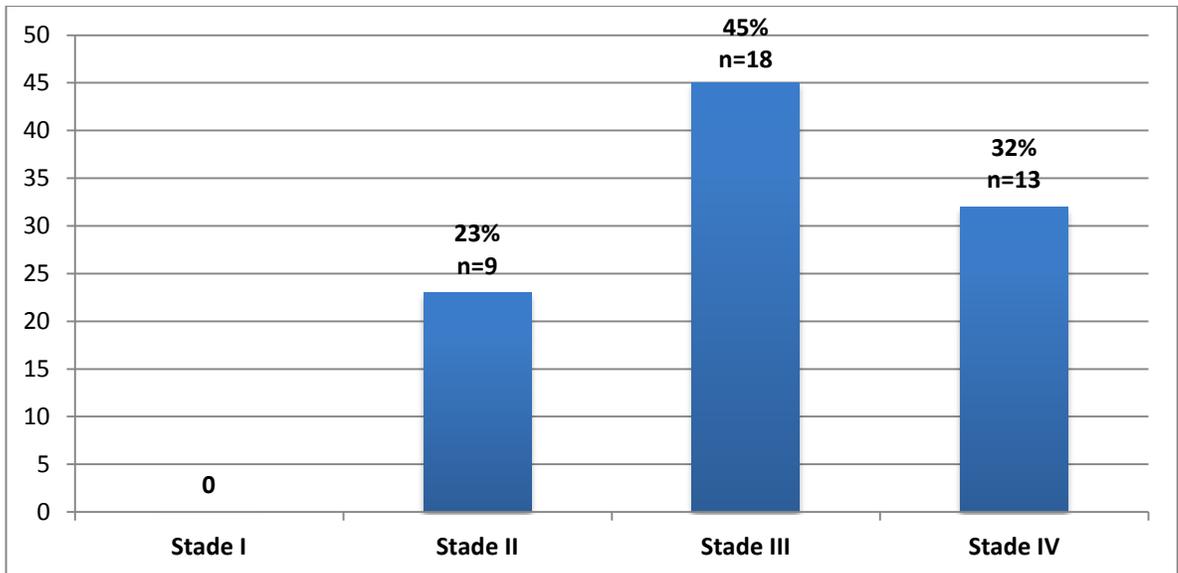
## 2-Localisation



**Figure 7: Répartition des patients selon la localisation**

La localisation ganglionnaire avait prédominé avec 57% des cas.

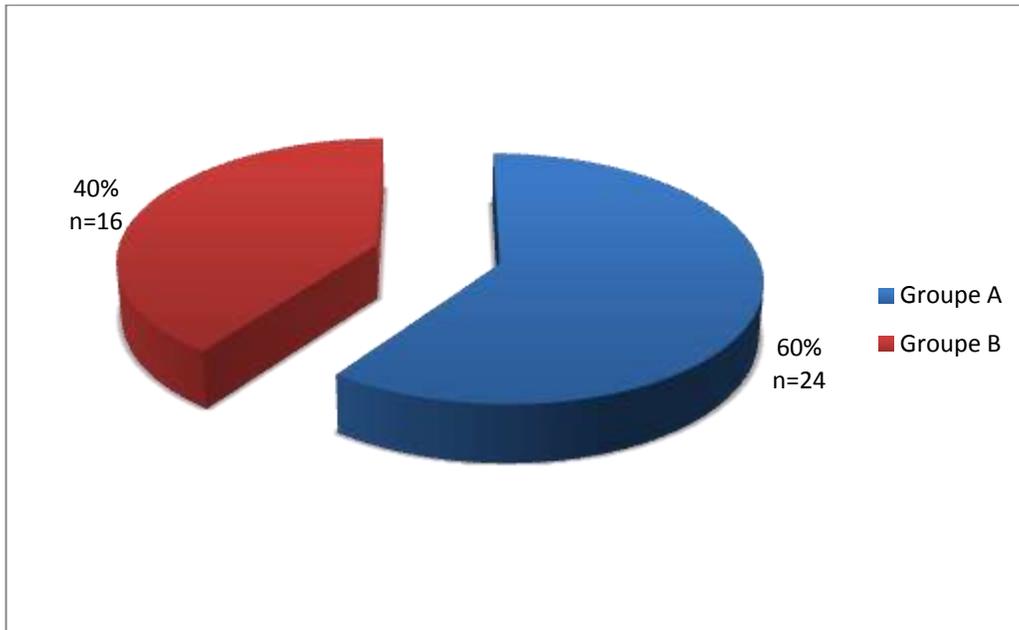
## 3-Stade anatomo-clinique de Ann Arbor



**Figure 8: Répartition des patients selon le stade anatomo-clinique**

La plupart des patients étaient classés au stade III et IV d'ann Arbor soit 77% des cas.

#### 4-Signe d'évolution Clinique

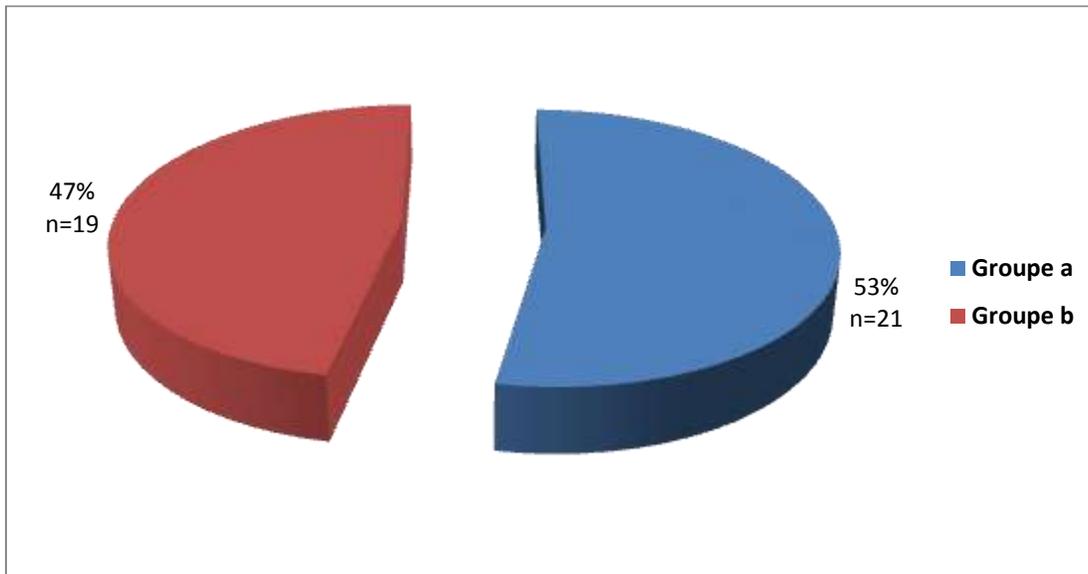


**Figure 9: Répartition des patients selon le signe d'évolution Clinique**

La plupart des patients ne présentaient pas de signes d'évolution Clinique soit 60% des cas.

### III-1-3. Aspects biologiques

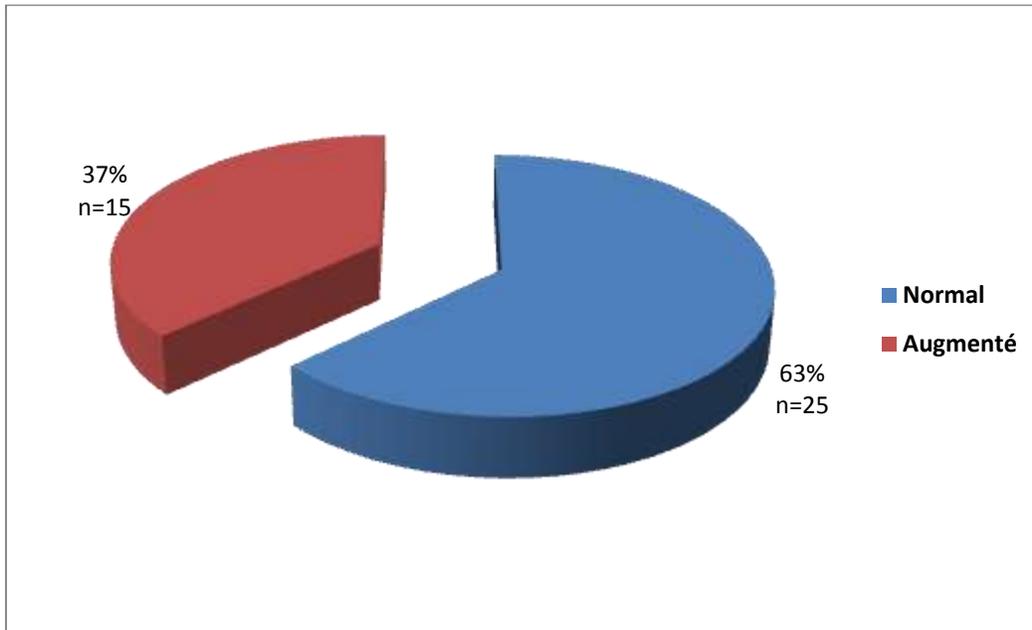
#### 1-Signe d'évolution biologique



**Figure 10: Répartition des patients selon le signe d'évolution biologique**

La plupart des patients ne présentaient pas de signes d'évolution biologique soit 53% des cas.

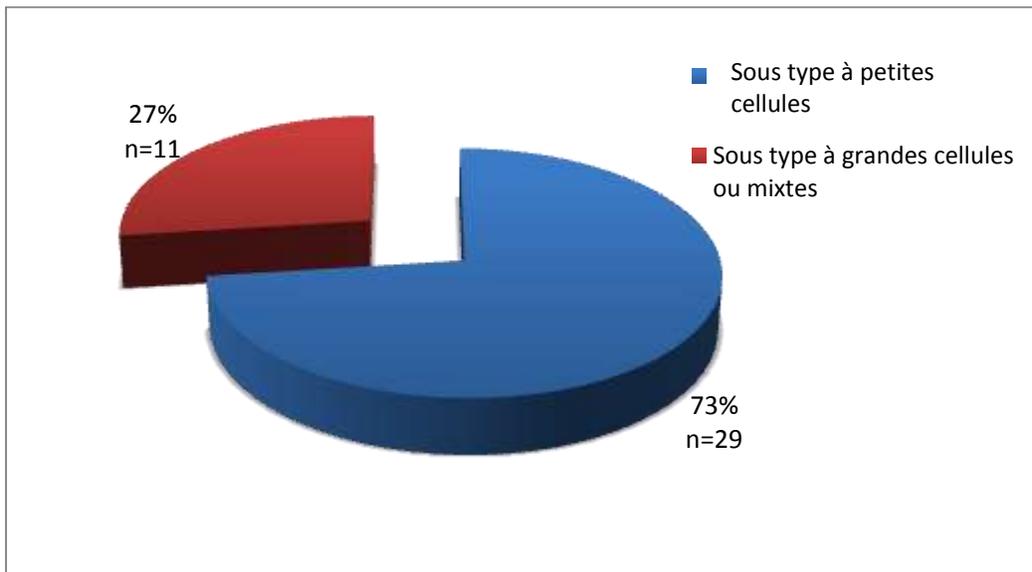
## 2-Taux de LDH



**Figure 11: Répartition des patients selon le taux de LDH**

Les patients ayant un taux d'activité LDH supérieur à la normale étaient de 37%.

## 3-Sous type-histologique



**Figure 12: Répartition des patients selon le sous-type histologique**

Le sous type à petite cellules avait prédominé avec 73% des cas.

#### 4-Taux d'hémoglobine

**Tableau VIII: Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine**

<b>Hb(g/dl)</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage(%)</b>
$\geq 12$	<b>21</b>	<b>53</b>
$< 12$	<b>19</b>	<b>47</b>
Total	<b>40</b>	<b>100</b>

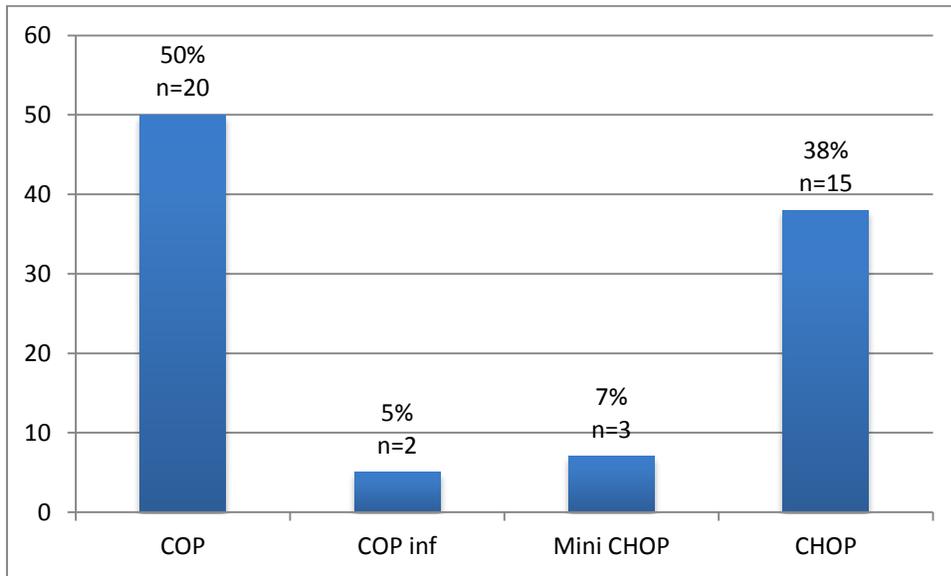
---

Min :7    Max: 16    Moyenne :10,2g/dl    Ecart type : 4,22

Les patients présentant un taux d'Hb inférieur à 12g/dl représentaient 47% des cas.

## II-1-4 Données thérapeutiques

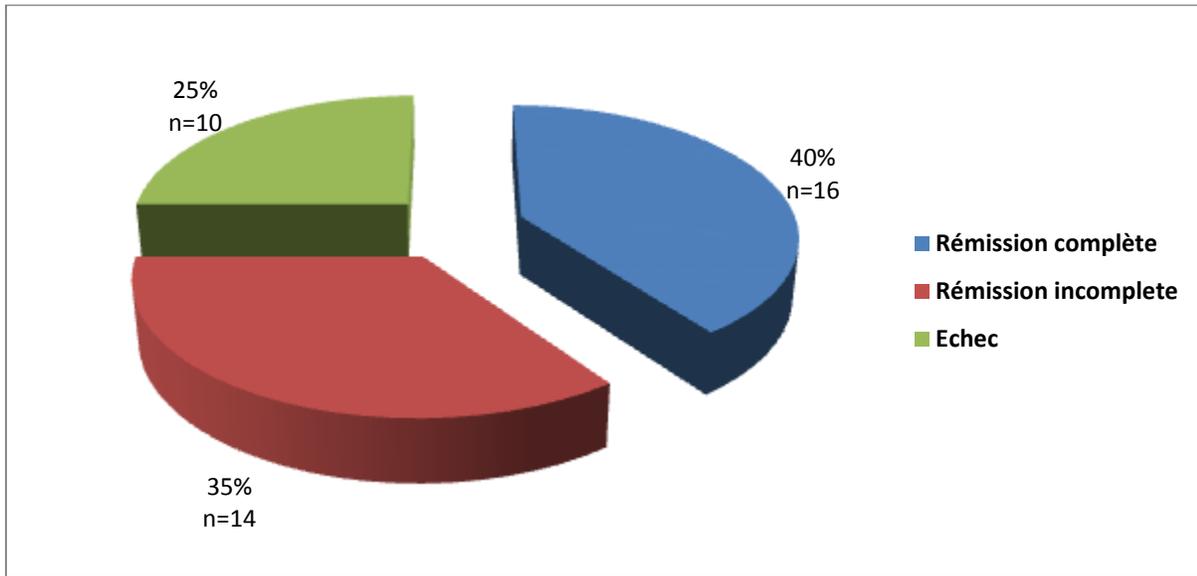
### 1-Nature du protocole thérapeutique



**Figure 13: Répartition des patients selon le type de traitement**

Les protocoles thérapeutiques COP et CHOP ont majoritairement été utilisés avec respectivement 50% et 38%.

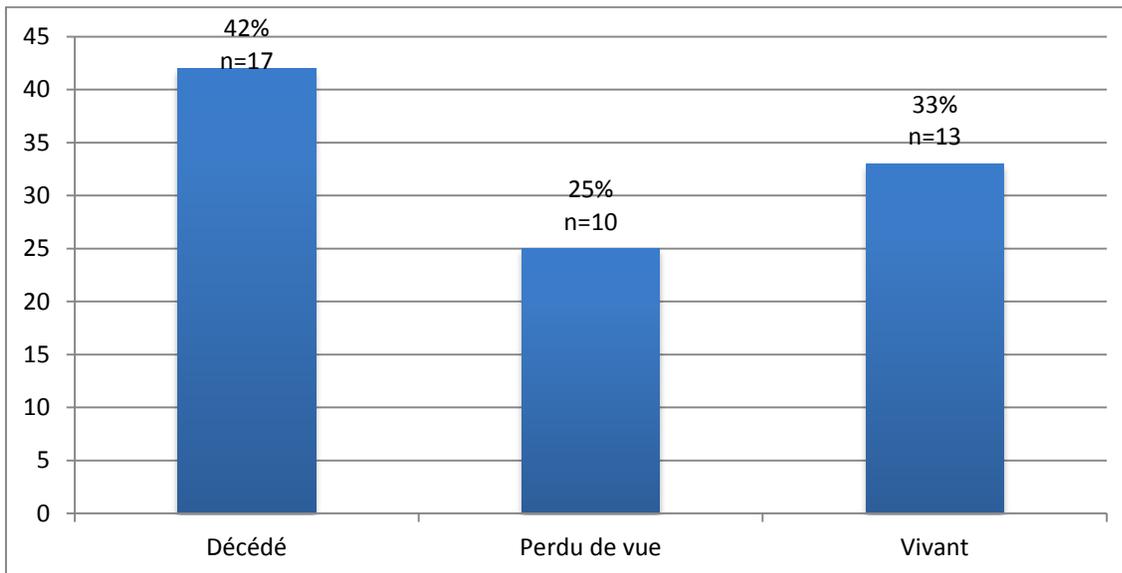
## 2-Réponse thérapeutique



**Figure 14: Répartition des patients selon la réponse thérapeutique**

Nous avons observé un échec thérapeutique chez 25% des patients.

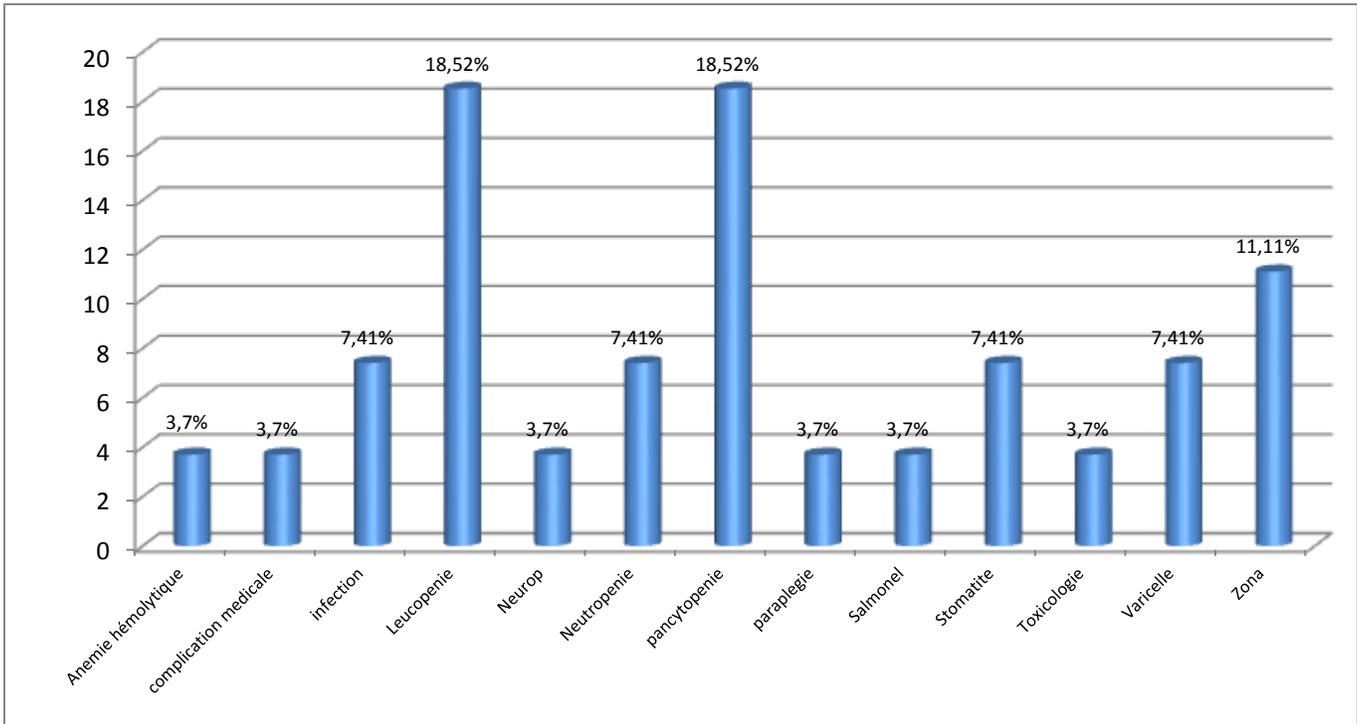
## 3-Devenir des patients



**Figure 15: Répartition des patients selon leur devenir**

Les cas de décès ont été observés dans 42%.

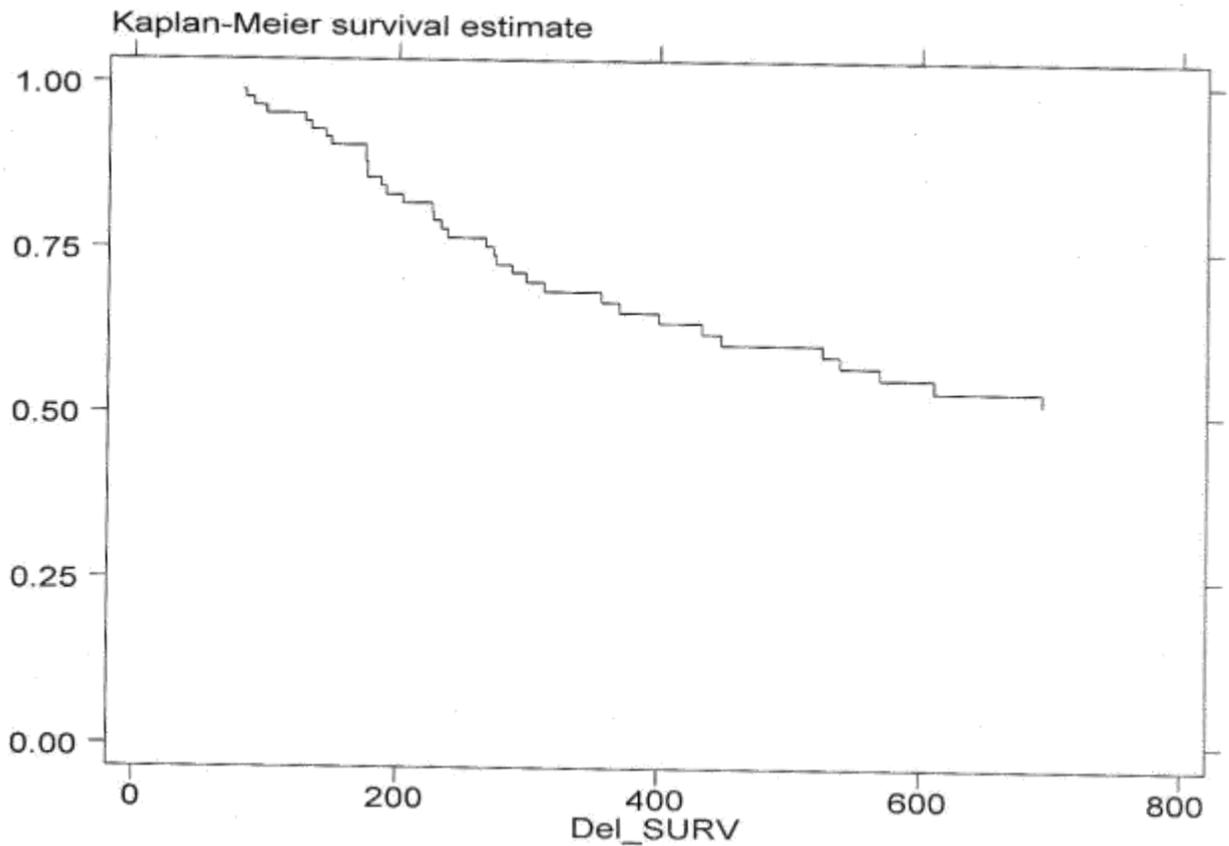
## 4-Effets secondaires



**Figure 16: Répartition des patients selon les complications**

Les effets secondaires rencontrés chez les patients étaient les leucopénies et les pancytopénies avec une valeur de 18,52% chacun.

## 5-Courbe de survie



La médiane de survie des patients est de 23,73 mois.

La probabilité de survie à 1 an est de 69,5% et contre 22% pour 5 ans.

## II-2- DONNÉES ANALYTIQUES

### II-2-1. Corrélation paramètres de FLIPI et réponse thérapeutique

#### 1-Corrélation âge et réponse thérapeutique

**Tableau IX: Influence de l'âge sur la réponse thérapeutique**

Age (ans)	Rémission complète		Absence RC		Total
	Nbre	%	Nbre	%	
<60	12	43	16	57	28
≥60	4	33	8	67	12
Total	16	40	24	60	40

L'âge des patients n'avait pas significativement modifié la réponse thérapeutique (p=0,098).

#### 2-Corrélation taux Hb et réponse thérapeutique

**Tableau X: Influence du taux Hb sur la réponse thérapeutique**

Hb(g/dl)	Rémission complète		Absence RC		Total
	Nbre	%	Nbre	%	
<12	6	31	13	69	19
≥12	10	47	11	53	21
Total	16	40	24	60	40

Le taux Hb a modifié significativement la réponse thérapeutique (p=0,001)

Un taux d'Hb < 12g/dl est un facteur prédictif d'une mauvaise réponse thérapeutique.

### 3-Corrélation stade Ann-Arbor et réponse thérapeutique

**Tableau XI: Influence du stade Ann-arbor sur la réponse thérapeutique**

Ann Arbor	Rémission complète		Absence RC		Total
	Nbre	%	Nbre	%	
I-II	8	89	1	11	9
III-IV	8	26	23	74	31
Total	16	40	24	60	40

Le stade Ann-arbor a modifié significativement la réponse thérapeutique ( $p=0,0002$ ).

Les stades précoces I et II répondent mieux au traitement avec 89% de rémission complète.

### 4-Corrélation site extra ganglionnaire et réponse thérapeutique

**Tableau XII: influence du site extra ganglionnaire sur la réponse thérapeutique**

Sites extraganglionnaires	Rémission complète		Absence RC		Total
	Nbre	%	Nbre	%	
0-1	15	60	10	40	25
>1	1	7	14	93	15
Total	16	40	24	60	40

Les sites extraganglionnaires ont modifié significativement la réponse thérapeutique ( $p=0,023$ ).

## 5-Corrélation taux de LDH et réponse thérapeutique

**Tableau XIII: Influence du taux de LDH sur la réponse thérapeutique**

Taux de LDH	Rémission complète		Absence RC		Total
	Nbre	%	Nbre	%	
Normal	11	44	14	56	25
Augmenté	5	33	10	67	15
Total	16	40	24	60	40

Le taux de LDH n'a pas modifié significativement la réponse thérapeutique ( $p=0,12$ ).

## II-2-2 Influence des paramètres du FLIPI et le devenir

### 1-Age

**Tableau XIV: Influence de l'âge sur le devenir des patients**

Age (ans)	Décédé		Vivant		Total
	Nbre	%	Nbre	%	
<60	7	25	21	75	28
≥60	10	83	2	17	12
Total	17	42	23	58	40

L'âge a modifié significativement le devenir des patients (p=0,004)

### 2-Taux Hb

**Tableau XV: Influence du taux Hb sur le devenir des patients**

Hb(g/dl)	Décédé		Vivant		Total
	Nbre	%	Nbre	%	
<12	12	63	7	37	19
≥12	5	23	16	77	21
Total	17	42	23	58	40

Le taux Hb a modifié significativement le devenir des patients (p=0,045)

### 3-Stade Ann-Arbor

**Tableau XVI: Influence du stade Ann-arbor sur le devenir des patients**

Ann Arbor	Décédé		Vivant		Total
	Nbre	%	Nbre	%	
I-II	1	11	8	89	9
III-IV	16	52	15	48	31
Total	17	42	23	58	40

Le stade Ann-arbor a modifié significativement le devenir des patients (p=0,034)

### 4-Sites extra ganglionnaires

**Tableau XVII: Influence des sites extra ganglionnaires sur le devenir des patients**

sites extra ganglionnaires	Décédé		Vivant		Total
	Nbre	%	Nbre	%	
1-0	2	8	23	92	25
>1	15	100	0	0	15
Total	17	42	23	58	40

Les sites extraganglionnaires ont modifié significativement le devenir des patients (p=0,0001).

## 5-Taux de LDH

**Tableau XVIII: Influence du taux de LDH sur le devenir des patients**

Taux de LDH	Décédé		Vivant		Total
	Nbre	%	Nbre	%	
Normal	3	12	22	88	25
Augmenté	14	83	1	7	15
Total	17	42	23	58	40

Le taux de LDH a modifié significativement le devenir des patients ( $p=0,0002$ ).

## **Chapitre III : DISCUSSION**

### **III-1.DONNEES DESCRIPTIVES**

#### **III-1.1.Aspects épidémiologiques**

##### **1-L'âge des malades**

L'âge de nos malades variait de 18 à 73 ans, particulièrement marqué par une forte prédominance des adultes au delà de 40 ans représentant 94,44% des cas de notre série. L'âge moyen était de 50,83 ans avec un écart type de 9,56. La maladie était exceptionnelle avant 40 ans où seuls 2 cas ont été observés.

Les deux malades les plus jeunes avaient, l'un 18 ans et l'autre 36 ans, confirmant le fait que les lymphomes folliculaires sont exceptionnels avant l'âge de 40 ans tel que rapporté par plusieurs auteurs : C. HAIOUN et F. REYES [42] HARORSSEAU J. L et ANDRIEU J.M [45].

L'âge moyen de nos patients (50,83) est relativement bas par rapport à celui rapporté par la littérature occidentale qui se situe aux alentours de 55 à 60 ans. [41, 42].

L'âge plus jeune de nos malades peut s'expliquer par l'espérance de vie qui est faible en Afrique par rapport aux pays occidentaux. Cela justifie de fait la faible représentativité de ces lymphomes folliculaires observés dans notre série alors que ces lymphomes surviennent de préférence dans la 6e décennie de la vie.

##### **2- Le sexe des malades**

La maladie touche autant l'homme que la femme mais nous retrouvons une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,22. L'ensemble des auteurs notent une absence de prédominance d'un sexe sur l'autre [62].

P. MOREL et COLL [63] rapportaient une égalité de sexe pour les lymphomes folliculaires de bas grade (ce qui est le cas de nos lymphomes folliculaires) et précisait que les hommes sont plus jeunes que les femmes dans la population étudiée.

### **3- Le niveau socio-économique**

Notre série était marquée par une prédominance des patients socialement pauvre représentant 43% des cas. Le reste était constitué de malades de niveau socio-économique moyen et élevé avec respectivement 40% et 17%.

Cette observation n'est pas seulement spécifique aux lymphomes folliculaires mais largement rapportée par les données de la littérature Africaine concernant les lymphopathies malignes en général : SANGARE A. et Coll. [67] ; TOURE OUMAR [81].

Ceci s'explique par le site géographique de l'étude: pays en voie de développement et hôpitaux publics largement fréquentés par des populations de condition socio-économique faible; constituant de ce fait un biais dans la sélection de nos malades. Les patients de niveau socio-économique aisé ou (élevé) consultaient dans les cliniques privées de la place.

## **III.2.ASPECTS CLINIQUES ET PARA CLINIQUES**

### **III.2.1. Répartition selon L'ECOG**

#### **1. Les motifs d'admission**

Les circonstances de découverte les plus fréquentes étaient les adénopathies isolées (ADP). Ce signe était indiqué chez 22 malades sur 40 (55%). Mais cette prédominance des ADP était suivie de près par la prise en charge des lymphomes folliculaires déjà diagnostiqués soit 23%. L'association adénopathie et splénomégalie 4 cas sur 40 ensuite viennent la fièvre au long cours (7%) et l'hépatomégalie et la splénomégalie (5%). Nos résultats étaient quelque peu différents de ceux de la littérature en notre possession [31, 42, 64].

Si ces auteurs sont unanimes sur la prédominance des ADP comme mode de révélation de la maladie, il n'en demeure de noter selon ces écrits une rareté des

signes généraux dans les lymphomes folliculaires en générale à l'exception des lymphomes folliculaires à grandes cellules.

Cette présence des signes généraux dans notre série pouvait s'expliquer par :

Le retard de consultation des malades. Le fait d'une particularité des lymphomes indolents de type africain tel que rapporté par plusieurs auteurs africains. En effet, BEKADJA MA., ZOUANI S. [13] rapportaient un pourcentage de 67% de signes généraux au cours des lymphomes folliculaires de bas grade.

## **2. Localisation du syndrome tumoral et extension**

La localisation tumorale prédominante était ganglionnaire présente chez la majeure partie de nos patients (57%). Les atteintes viscérales étaient constamment associées à celles des ganglions et cela chez 38% des patients.

Ces atteintes étaient surtout généralisées. En effet 77% des patients étaient aux stades III et IV.

Nos résultats étaient en accord avec ceux des auteurs de la littérature en notre possession [33]; C. HAIOUN, F. REYES [42] rapportaient que les lymphomes de faible malignité en générales et les lymphomes folliculaires en particulier sont le plus souvent étendu atteignant le stade III par leur seule atteinte ganglionnaire ; ce qui témoigne d'une localisation prédominante.

Le polymorphisme clinique de ces lymphomes folliculaires était la règle ; il est marqué par les atteintes extra ganglionnaires au premier rang desquels l'on notait les atteintes hépatiques (19,50%) et médullaires (11%). Les autres atteintes étaient cutanées, osseuses et pulmonaires avec 5,50% respectivement.

Ces données sont uniformément rapportées par l'ensemble des auteurs. En effet Solal Celigny et Philippe Colombat [70,71] rapportent que la maladie est d'emblée disséminée au diagnostic ; les stades III et IV représentent plus de 70%.

L'envahissement médullaire est fréquent parmi les localisations extra ganglionnaires surtout dans les formes folliculaires à petites cellules clivées avec 40 à 60% du total, tandis que l'extension médullaire au cours des lymphomes folliculaires mixte représente 25 à 35%.

Mais le pourcentage relativement élevé de forme localisée (23%) ainsi que le faible pourcentage de localisation médullaire observé dans notre série pouvaient s'expliquer par la difficulté du diagnostic des localisations médullaires au myélogramme seul, telle que rapportée par plusieurs auteurs [50,68,76]. Ces mêmes auteurs affirmaient que la biopsie médullaire augmentait la rentabilité de 10 à 30%. Mieux encore IRM (Imagerie par résonance magnétique), positive chez 30% de malades a biopsie médullaire négative, est supérieure au myélogramme.

### **3. Signes d'évolutivité**

La majeure partie des patients présentait des signes d'évolutivité clinique et biologique. Ainsi 60% présentaient des signes cliniques d'évolutivité tandis que 53% présentaient des signes biologiques d'évolutivité. Ces données sont en contradiction avec celles rapportées par l'ensemble des auteurs en notre possession [13, 59,64]. En effet, tel que rapporté dans la littérature, la majorité des patients se présentent sous une forme d'un syndrome poly ganglionnaire d'allures chroniques, peu brûlantes. L'évolution spontanée des lymphomes folliculaires est le plus souvent très lente, et le malade reste très longtemps asymptomatique. C'est ce qui explique que le diagnostic soit souvent porté tardivement, après plusieurs mois, voire plusieurs années d'évolution. Sur le plan symptomatique, le malade garde un bon état général. Des symptômes généraux à type de fièvre, de sueurs profuses ou d'amaigrissement ne sont observés que dans moins de 25 % des cas et uniquement dans des formes avec très volumineuse(s) masse(s) tumorale(s). Selon Bastion Y. [10], Coiftier B [2]], malgré le caractère disséminé et volumineux des

adénopathies, elles restent toujours indolores et de consistance ferme sans être dure. Ces adénopathies profondes peuvent être très volumineuses, beaucoup plus que ne le laissait supposer un état clinique à priori rassurant.

Le fort taux de signes d'évolutivité chez nos patients pourrait être en partie lié soit au retard diagnostique, soit à l'existence de co-infection que le caractère rétrospectif de notre étude ne nous a pas permis de confirmer cette hypothèse, ou à moins que cela puisse constituer une forme particulière de présentation du lymphome folliculaire du noir africain. La faible représentativité de notre échantillon ne nous permet pas de tirer des conclusions définitives.

### **III.3.ASPECTS BIOLOGIQUES**

#### **III.3.1.Répartition selon les sous types histologiques**

##### **1- selon la Working Formulation**

La répartition selon le sous type histologique, notait une prédominance des lymphomes folliculaires à petites cellules avec 73% des cas ensuite viennent les lymphomes folliculaires à grandes cellules ou mixtes 27%. Cette faible fréquence des lymphomes folliculaires à grandes cellules a été rapportée par plusieurs auteurs de la littérature en notre possession dont JL Harousseau et JM Andrieu [45] qui rapportaient une fréquence de l'ordre de 2%.

##### **2-Répartition selon le taux de LDH**

Les résultats de notre série montrent que 15 malades soit 37% avaient un taux de LDH élevé. Cette élévation du taux de LDH est un facteur défavorable et traduit une mortalité spontanée des cellules lymphomateuses et est considérée comme un marqueur de prolifération rapide. Une augmentation de leur taux au dessus de la normal a été associée dans les études à une réponse moins bonne au traitement et une survie plus courte. [ 2,19,23 ]

### **3. Répartition selon le taux d'Hémoglobine**

Dans notre série 19 patients sur 40 avaient une anémie soit 47% des cas, Cette anémie pourrait s'expliquer par le retard de consultation des malades et la cytopénie sanguine observée à un stade avancé de la maladie.

## **III.4. ASPECTS THERAPEUTIQUES**

### **1. Protocoles thérapeutiques**

Sur le plan thérapeutique, les protocoles de chimiothérapie utilisés ont été les protocoles classiques tels que indiqués dans l'ensemble des séries [13,41, 55, 65,76]. Ainsi le protocole COP a été le plus utilisé dans 50% des cas, ensuite viennent respectivement les protocoles CHOP et le minCHOP dans 38% puis 7%. Ces protocoles thérapeutiques se justifient sur la base de deux considérations, un peu contradictoires, qui doivent être prises en compte dans le choix du traitement d'un malade atteint de lymphome folliculaire :

- L'évolution spontanée est lente, sur plusieurs années avec un excellent confort de vie pendant la plus grande partie : le traitement initial doit avoir une mortalité nulle et une morbidité réduite [55]
- La réponse au traitement initial étant un facteur pronostique de première importance, en cas d'échec de ce traitement, les tentatives thérapeutiques les plus intensives sont justifiées [63].

## 2. Réponses au traitement

Dans notre série, la réponse complète a été observée dans 40%, la réponse incomplète dans 35% des cas et un taux d'échec de 25%. Ce taux est faible par rapport à celui rapporté par la littérature occidentale qui se situe aux alentours de 50 à 70% [13, 41, 61]. Toutefois la rechute est quasiment inéluctable, après un délai variable de 1 à 5 ans comme le rapportent Coiffer [24], Solal Celigny [74]. Ces auteurs suggérant l'abstention thérapeutique lorsque la masse tumorale est faible. En raison du caractère incomplet de la réponse à ces traitements, de la fréquence des rechutes, plusieurs équipes américaines et européennes [60] ont récemment proposé d'essayer d'éradiquer la maladie par une intensification thérapeutique. Ces intensifications thérapeutiques peuvent comporter :

- Une allogreffe de moelle, qui ne peut cependant que rarement être proposée en raison de l'âge habituel des malades;
- une autogreffe de cellules souches de la moelle ou du sang après traitement chimio-radiothérapeutique intensif.

Ce dernier schéma de traitement comporte les séquences suivantes :

- une chimiothérapie initiale, par exemple de type CHOP, en vue de réduire la masse tumorale et l'infiltration médullaire;
- Le prélèvement de cellules souches hématopoïétiques soit par prélèvement de moelle osseuse, soit par cytophèreses de sang et recueil des cellules souches présentes en nombre important en phase de sortie d'aplasie post-chimiothérapie (aidée ou non par les facteurs de croissance hématopoïétiques)
- Un conditionnement associant le plus souvent une chimiothérapie à forte doses (cyclophosphamide) et une irradiation corporelle totale de 8 à 12 Gy en 4 à 6 fractions

- Suivi de la réinjection des cellules souches antérieurement prélevées pour pallier la toxicité médullaire de ce conditionnement.

Cependant, les lymphomes folliculaires sont le plus souvent disséminés, atteignant souvent la moelle osseuse. Le risque de transfuser des cellules lymphomateuses lors de l'autogreffe de moelle ou de sang a conduit à proposer une élimination des cellules lymphoïdes B du greffon à l'aide de cocktails d'anticorps monoclonaux et de complément. Une étude a montré que lorsque l'on parvenait à éliminer des cellules lymphomateuses du greffon, la survie sans maladie après greffe était meilleure [38].

Le bénéfice de ces intensifications thérapeutiques reste non prouvé, et est surtout envisagé lors de la rechute et ce type de traitement doit donc être toujours conduit dans le cadre d'un essai clinique.

- Plusieurs médicaments sont actuellement en cours d'évaluation : l'interféron alpha est apparu efficace dans environ 50% des cas, y compris dans les formes résistantes à la chimiothérapie [16]. Plusieurs essais randomisés ont confirmé son efficacité :
  - Dans le cadre du traitement d'entretien, après une réponse à la chimiothérapie et pour retarder la rechute ;
  - En association concomitante ou séquentielle avec la chimiothérapie

Dans ce deuxième cadre, le Groupe d'Etude des Lymphomes folliculaires (GELF) a récemment mené une étude en France et en Belgique comparant de manière randomisée dans un groupe de 242 malades atteints d'un lymphome folliculaire avec une forte masse tumorale, une chimiothérapie de type CHOP associée ou non à l'interféron alpha. Après un suivi de 4 ans, il est apparu, que le taux de réponse au traitement, la survie sans maladie, la survie globale était meilleure dans le groupe traité par chimiothérapie avec interféron (par rapport au groupe traité par chimiothérapie seule)[74].

Le fludarabine et la 2'cholodéoxy-adénosine (2'C d A) sont des analogues des bases puriques dérivés de la cytosine arabinoside. Après incorporation dans les cellules tumorales, ces molécules inhibent la synthèse d'ADN et d'ARN. Ces deux molécules ont une activité tout à fait particulière au cours des syndromes lymphoprolifératifs de faible malignité, mais leur intérêt clinique reste à démontrer [78]. Par ailleurs, elles ne sont pas dépourvues de toxicité, notamment de risque de favoriser les infections opportunistes.

La fludarabine est administrée à une dose de 18 à 25mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 5 jours consécutifs toutes les 4 semaines. La 2'CdA est administrée à la dose de 0,1mg/kg/jour en perfusion intraveineuse continue ou discontinue pendant 5 à 7 jours.

### **3. Aspects évolutifs des patients traités**

Dans le suivi au long cours de notre population d'étude, nous avons déploré 17 cas de décès (42%), 10 cas de perdus de vue et 13 patients vivant dont certains sont en cours de traitement. La médiane de survie de nos patients était de 23,733 mois avec une probabilité de survie à 1 an de 69,5%, et a 5 ans de 22%. Nous n'avons pas observé de cas de transformation en un lymphome agressif, peut être en raison de la difficulté de suivi de nos patients et de la durée de survie courte des patients suivis. Notre médiane de survie en effet est faible, comparée à celles des auteurs occidentaux. En effet, dans une étude rétrospective réalisée par Johnson PW, Rohaitner et al. [54] à propos de 212 malades suivis pendant une durée médiane de 12 ans, la survie médiane fut de 9 ans. Cette survie ne s'est pas améliorée au cours des 30 dernières années. Dans l'étude de Johnson et al [54], le taux de réponse au traitement initial était de 88 % avec un délai médian sans progression de 31 mois. Après rechute, le taux de réponse au traitement de rattrapage diminue

progressivement tandis que la survie sans rechute raccourcit. Finalement, la quasi-totalité des malades meurt du lymphome.

Ainsi comme le rapportent Horning SJ [47], au cours de l'évolution, un lymphome folliculaire peut se transformer en un lymphome de malignité intermédiaire ou élevée, notamment un lymphome diffus à grandes cellules. La fréquence de cette transformation histologique varie selon les études. Dans l'étude de Stanford, [47] une transformation histologique survenait dans la quasi-totalité des cas de lymphome folliculaire avec une incidence annuelle de 8 % [47]. Les études autopsiques ont confirmé qu'une transformation histologique était présente chez la quasi-totalité des malades décédés d'un lymphome folliculaire [34]. D'autres études ont montré une incidence plus faible de transformation histologique. Ainsi dans un groupe de 220 malades suivis pendant une durée médiane de 9 ans, l'incidence de transformation histologique n'était que de 24 % avec un plateau après 6 ans [10].

### **III. 5. DONNEES ANALYTIQUES**

Il n'y a pas d'influence significative de l'âge ( $p=0,098$ ), du taux de LDH ( $p=0,12$ ) sur la réponse thérapeutique. Seuls les stades Ann Arbor, le nombre de sites extra ganglionnaire et le taux d'Hémoglobine ( $p=0,001$ ), ont une liaison significative avec la réponse thérapeutique. En effet le taux de RC est significativement plus élevé pour les stades I et II avec 89% contre 26% pour les stades III et IV. Le taux de RC est faible de 7% lorsqu'il y a plus de un site extra ganglionnaire ( $p=0,023$ ).

Concernant l'impact sur le décès, tous les paramètres du FLIPI ont une influence statistiquement significative sur le décès. En effet les critères suivant sont liés à un taux de décès plus élevé, ce sont l'âge avancé au delà de 60 ans (83% de décès) ; le taux d'hémoglobine inférieur à 12 (63% de décès), le stade III et IV (52% de décès), le nombre de sites extra-ganglionnaire  $> 1$  (100% de décès); un taux de LDH supérieur élevé (83% de décès). Ces données confirment la valeur péjorative

des paramètres du FLIPI. En absence d'analyse multivariée nous pouvons considérer ces paramètres comme étant des facteurs indépendants sur le pronostic des lymphomes folliculaires. Chaque item peut être considéré comme un risque pronostiqué.

Le FLIPI a également montré un fort pouvoir prédictif sur la survie après première rechute/progression dans une étude rétrospective du groupe de Barcelone [61]. Le pouvoir discriminant du FLIPI a donc été surtout étudié dans la survie sans progression après traitement initial. Sur un groupe de malades initialement traités par chimiothérapie associant concomitamment CVP (cyclophosphamide-vincristine-prednisone) + rituximab et suivis pendant un délai médian de 36 mois, le FLIPI a une valeur prédictive nette de la survie sans progression (SSP) : SSP à 70 % à 36 mois dans le groupe à risque faible, une SSP médiane à 36 mois dans le groupe intermédiaire, à 29 mois dans le groupe à risque élevé ( $p < 10^3$ ) [49]. Le FLIPI s'est également avéré discriminant sur la survie sans progression dans un groupe de patients traités par chimiothérapie CVP suivie ou non d'un traitement d'entretien par rituximab [27]. Le FLIPI a également montré un fort pouvoir prédictif sur la survie après première rechute/progression dans une étude rétrospective du groupe de Barcelone [61].

Le FLIPI étant de description trop récente dans une maladie au pronostic favorable, il n'y a pas d'étude clinique prospective rapportée avec des choix thérapeutiques fondés sur le FLIPI. Seules quelques considérations générales peuvent être discutées. Dans les formes de pronostic favorable ou intermédiaire, et dans l'attente de facteurs pronostiques biologiques, le choix se fait habituellement entre abstention thérapeutique initiale ou traitement d'emblée soit par polychimiothérapie de type CVP soit par rituximab.

Dans les formes de mauvais pronostic, la survie à 5 ans des malades traités par chimiothérapie conventionnelle est d'environ 50 % [75], sans plateau de survie à la différence des lymphomes à grandes cellules. Le traitement de ces formes :

- 1) doit être immédiat ;
- 2) doit avoir pour but l'obtention d'une rémission complète clinique et, si possible, moléculaire qui s'accompagne d'une plus longue survie sans progression;
- 3) repose sur l'association d'une chimiothérapie avec un anticorps monoclonal. Il est plus que probable que l'amélioration de la SSP se traduira par une amélioration de la survie globale.

Le FLIPI est devenu l'index pronostique de référence du lymphome folliculaire pour les années à venir. Les analyses cytogénétique et moléculaire compléteront les informations fournies par le FLIPI et permettant de proposer de nouveaux algorithmes thérapeutiques. L'espoir de guérir les lymphomes folliculaires par un traitement adapté deviendra alors une réalité.



## **CONCLUSION**

Notre étude avait pour objectif général d'étudier le résultat du traitement des lymphomes folliculaires selon les données du FLIPI (Index pronostique international des lymphomes folliculaires). Elle nous a permis sur une population de 55 malades de recenser 40 patients dont le diagnostic de LF a été confirmé. Les résultats obtenus ont permis de tirer les conclusions suivantes :

### **Au plan descriptif**

Concernant les données épidémiologiques : l'âge des patients variait de 18 à 73 ans et était marqué par une prédominance des sujets dont l'âge était de 50 ans et plus. La moyenne d'âge était de 50,83 ans. On notait une faible prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,22.

La majorité de nos malades avait un niveau socio-économique moyen et bas avec respectivement 43% et 40% des cas.

### A propos des données cliniques

La plupart des malades étaient reçus en consultation pour une adénopathie isolée dans 55% des cas.

Les autres motifs de consultation étaient dominés par la prise en charge de LMNH soit 23% et les adénopathies associées à une splénomégalie représentant 10% des cas.

Plus rarement, il s'agissait de fièvre au long cours (7% des cas) ou d'hépatosplénomégalie (5% des cas).

Au niveau de la localisation de la tumeur, l'atteinte ganglionnaire exclusive prédominait soit 57% des cas. Les localisations extra ganglionnaires se distinguaient en deux groupes 1 les atteintes extra ganglionnaires secondaires et les formes extra ganglionnaire primitives avec respectivement 38% et 5% des cas.

Concernant le stade anatomo-clinique de Ann Arbor, le niveau d'extension tumoral au moment du diagnostic était dominé par les formes disséminées (stade III et IV) représentant 77% des cas contre 23% pour les formes localisées. Dans notre série, il n'existait pas de malade classé au stade I au moment du diagnostic.

#### A propos des données biologiques

Dans notre série la majorité des patients ne présentait pas des signes d'évolutivité biologiques, soit 53% des cas.

Concernant le taux de LDH, les résultats de notre étude montrent que 63% des patients avaient un taux de LDH normal contre 37% qui avaient un taux élevé de LDH.

A propos du sous type histologique, on avait une prédominance du sous types à petites cellules, soit 73% des cas.

Au regard du taux d'hémoglobine, les patients présentant une anémie représentaient 47% des cas.

#### A propos des données thérapeutiques

Les protocoles de chimiothérapie utilisés étaient les protocoles classiques COP, CHOP, Mini CHOP ou COP+interférons suivis de CHOP soit 38% des cas. Dans notre série le protocole COP a été largement utilisé, soit 50% des cas.

Concernant la réponse thérapeutique, l'analyse de nos résultats montre, une rémission complète de 40% et une rémission partielle de 35%. Le taux d'échec était de 25%.

A propos du devenir, l'analyse de nos résultats révèle un taux élevé de décès de l'ordre de 42% (17/40). 13 patients étaient vivants parmi lesquels on ne notait pas de cas de guérison. 10 cas étaient perdus de vue.

Au niveau des effets secondaires, la plupart des patients présentait des leucopénies et des pancytopenie avec pour valeur 18,52%.

On notait au niveau de la courbe de survie, une médiane de survie de 23,73 mois.

### **Au plan analytique**

Concernant la réponse thérapeutique seuls le stade Ann Arbor, le taux d'Hb et le nombre de site extra ganglionnaire avaient un impact.

Au niveau du taux d'hémoglobine, on a une absence de rémission de 69% des cas, l'anémie est un facteur négatif pour le traitement.

Les stades Ann Arbor précoce (I et II) réponde mieux au traitement avec 89% de rémission complète.

Pour le site extra ganglionnaire (> 1), on a 93% d'absence de rémission complète, donc un facteur négatif pour le traitement.

### A propos du devenir

Tous les paramètres du FLIPI avaient une influence statistiquement significative sur le décès et constituaient de ce fait des critères pronostiques. Autrement dit plus ces paramètres étaient constatés chez un patient plus son pronostic était mauvais. Ces facteurs étaient l'âge inférieur à 60 ans, les stades III et IV de Ann Arbor, l'existence de site extraganglionnaire, le taux de LDH supérieure à la normale, le taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dl (anémie).

Au terme de notre étude, nous pouvons dire que les paramètres de FLIPI sont indispensables à la détermination du pronostic des patients atteints de lymphomes folliculaires.

## **RECOMMANDATIONS**

Pour l'amélioration de la survie des patients atteints de lymphomes en générale et au vue de notre analyse, nous préconisons très humblement un certain nombre de recommandations :

\* En direction de la population

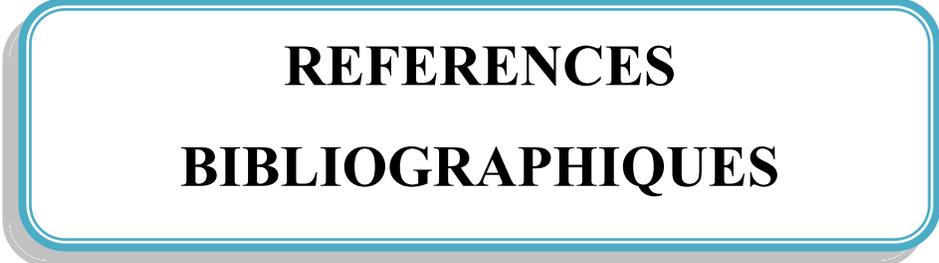
- Consulter un médecin devant toute apparition de ganglions associés ou non a une fièvre qui dure depuis plus d'une semaine.
- en particulier aux ONG de lutte contre les cancers : la sensibilisation doit s'accroître sur la connaissance des hémopathies malignes en tant que problème de santé publique.

\*En direction des malades et parents de malades

A l'instar des pays développés, il importe de créer une chaîne de solidarité entre les malades et parents de malades atteints de lymphomes. Leur union et leur détermination constitueront une véritable pression sur les décideurs.

\*En direction du corps médical

- Aux médecins non hématologues : savoir référer à temps les malades en cas de suspicion de LMNH
- Numérisation des dossiers des malades
- Formation continue en vue de l'amélioration de la prise en charge
- Assurer un suivi correct des malades
- Aux spécialistes de l'hématologie : appliquer le FLIPI en cas de LF afin de mieux guider la stratégie thérapeutique.



**REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**

**1- A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non-Hodgkin's lymphoma** non-Hodgkin's lymphoma classification project.

Blood 1997; 89: 3909-18.

**2- Abbes M, Persh M, Bongain and al.** Localisation mammaire primitive des LMNH à propos de 10 cas.

Ed. Masson. J. Chir. Paris 1; 128 (2): 65-70.

**3- Adida C, Haioun C, Gaulard P, Lepage E, Morel P, Brière J. et al.**

Prognostic significance of surviving expression in diffuse large B-cell lymphomas.

Blood 2000; 96: 1921-5.

**4- Aka ADJO MA.** Profil épidémiologique des hémopathies malignes. Thèse méd.

N°1870 ; 1996 : Faculté de médecine, Abidjan- Côte d'Ivoire.

**5- Aractingi S, Mansouri S.** Manifestations cutanées associées aux hémopathies malignes.

Presse Med. Avril 1997 ; 26(14) : 678-83.

**6- Armitage JO, Weisenburger DD.** For the Non-Hodgkin's lymphoma classification project. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphoma: clinical features of the major histologic subtypes.

J Clin. Oncol. 1998; 16: 2780-95.

**7- Bamanikar S, Thunold S, Devi KR, Bamanikar A.** The patterns of malignant lymphoma in Oman J. Trop Med Hyg Oct 1995; 98(5): 351 -4.

**8- Banal A, Goffard Y. et al.** Etude rétrospective des LMNH du massif facial supérieur. Actualités de carcinologie cervico faciale 1991 ; 17: 161- 8.

**9- Barcos M, MD, PhD.** Mycosis fongoïd: diagnosis and pathogenesis. American Journal of clinical pathology 1993; 99 : 4 ; 452-8.

**10- Bastion Y.** [Pour la pratique ... il faut retenir].  
Rev Prat (Paris) 1993 ; 43 (13) : 1678- 80. P

**11-Bastion Y, Berger F, Bryon PA, et al.** Follicular lymphomas: assessment of prognostic factors in 127 patients followed for 10 years. Ann Oncol 1991; 2 (suppl 2): 123-129.

**12-Bastion Y, Coiffier B.** Is the International Prognostic Index for aggressive lymphoma patients useful for follicular lymphoma patients? J. Clin. Oncol. 1994; 12: 1340-2.

**13-Bekadja MA, Zouani S et al.** Les Lymphomes malins non hodgkiniens folliculaires de bas de grade de l'adulte : caractéristiques thérapeutiques et pronostiques. Hématologie Fev 1998 ; 4 [n° hors- série] : p66.

**14-Bekadja MA, Zouani S et al.** Résultats préliminaires du protocole CHOP dans les Lymphomes non hodgkiniens agressifs de l'adulte : corrélation avec les index pronostiques. Hématologie 1998 Fev. ; 4 [n° hors- série] : p72.

**15-Bosly A, Symann M.** Traitement intensif par chimiothérapie et greffe de moelle osseuse dans les LMNH. In: (Lymphomes non hodgkinien) de SOLAL - CELIGNY PH. et BROUSSE N. Ed Frison - Roche, Flammarion, Paris 1991.

**16-Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al.** Comparison in low-tumor burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine or interferon-alpha: a randomized study from the << Groupe d'études des Lymphomes Folliculaires >>, J Clin. Oncol. 1997; 15 : 1110-1117

**17-Brown JL, Miller RA, Horning SJ et al.** Treatment of B-cell lymphomas with anti-idiotypic antibodies alone and in combination with alpha interferon. *Blood* 1989 ; 73 :651-661.

**18-Bryon PA.** Intérêt pratique du diagnostic histopathologique des Lymphomes malins non hodgkiniens. Rev Prat 1993 ;43(13) 1617-23.

**19-Cheson BD.** Infectious and immunosuppressive complications of purine analog therapy. J Clin. Oncol. 1995 ; 13 :2431-2448.

**20-Chopier Richaud J, Boudghene F, Carette MF.** Lymphome péritonéal diffus au cours du SIDA. J. Radiologie (paris) 1993 ; 74 (8-9) : 431-3

**21-Coiffier B.** Facteurs pronostiques des LMNNH et implications thérapeutiques. Rev Prat (paris) 1993 ; 43(13) 1640-3.

**22-Coiffier B.** Lymphome non hodgkiniens [avant- propos]

Rev. Prat (paris) 1993 ;43 (13) :p1615.

**23-Coiffier B.** Traitement des Lymphomes agressifs. In: (Lymphomes non hodgkinien) de Ph. SOLAL — CELIGNY et N.BROUSSE.

Ed Frison—Roche, Flammarion 1991

**24-Coiffier B, Bastion Y.** Prognostic factors in follicular lymphomas. Semin.

Oncol. 1993

**25-Coiffier B, Bastion Y, Berger F, et al.** Prognostic factors in follicular lymphomas. Semin Oncol 1993 ; 20 (suppl 5) : 89-96.

**26-Cole B, Solal-Celigny PH, Lepage E, et al.** Interferon alpha for the treatment of advanced follicular lymphoma: an analysis of quality-of-life adjusted survival. Blood 1995 ; 10 (suppl 1) 1 440A.

**27-Colocci N, Weller E, Hochster HS, et al.** Prognostic significance of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the E1496 trial of chemotherapy with or without maintenance rituximab. Proceedings ASCO. J Clin Orthod 2005; 23:566S; (abstract 6526).

**28-De La Blanchardiere A, L'Esprit P et al.** Lymphome cérébral primitif au cours du SIDA 2 étude rétrospective en IRM à propos de 20 patients.

Presse Méd juin 1997 ; 26(20) :940-44

**29-Delsol G, Brousset, Schlaifer D.** Histogenèse des Lymphomes malins.

Rev. Prat. (paris) 1993 ; 43 (13) :1627-32.

**30-Diebol J.** Comment progresser dans la classification histopathologique des

Lymphomes malins non hodgkiniens. Rév. Prat. 1993 ; 43(13) :1624-6.

**31-Ferme C, Ibrahim A.** Lymphomes malins non hodgkiniens.

In (hématologie maligne pratique clinique et thérapeutique) : 98-130.

**32-Fischer RI, Miller TP, Grogan TM. New REAL** (Revised European - American - Lymphoma) clinical entities. Classification validate by two study performed by the international lymphoma study group (ILSG) and south - west oncology group (SWOG).

Cancer J SCI Am Jul. 1998 ; 4 ( suppl 2):55-12

**33-J, Bikandou B, Binet JL.** Localisation des Lymphomés. Rev Prat (Paris)

1993 ;43(13): 1633-39

**34-Garvin Aj, Simon Rm, Osborne CK et al.** An autopsy study of histologie progression in non-Hodgkin's lymphomas: 192 cases from the National.

Cancer Institute.

Cancer 1983 ; 53: 393-8.

**35-Gaulard Ph, Peuchmaur M, Brousse N.** Généralités sur les aspects morphologiques et immunohistochimiqués des Lymphomes non hodgkiniens. In : (Lymphomes non hodgkiniens) de SOLAL- CELIGNY Ph. et BROUSSE N.

Ed frisson - roche, Flammarion (paris) 1991

**36-Girardot B, Reynes J, Pages A.** Plasmocytomes splénoganglionnaires au cours du SIDA. Archives d'anatomie et cytologie pathologique 1991 ; 39 (3) :124-26

**37-Goffinet D, Warnke R, et al.** Clinical and surgical (laparotomy) Evaluation. Cancer treats Rep 1977; 61: 981-92

**38-Gribben Jg, Neuberg D, Barber M, et al.** Detection of residual lymphoma cells by polymerase chain reaction in peripheral blood is significantly less predictive for relapse than detection in bone marrow. Blood 1994 ; 83 : 3800-3807

**39-Grossbard MI, Press Ow, Appelbaum Fr et al.** Monoclonal antibody based therapies of leukaemia and lymphoma. A Blood 1992; 80 2 863-78.

**40-Hagenbeek A, Carde P, Somers R et al.** Interferon alpha 2a vs. control as maintenance therapy for low-grade non Hodgkin's lymphoma. Results From a prospective randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1995 ; 14 1 386A.

**41-Haioun C, Lepage E., Gisselbrecht C et al.** Intensification thérapeutique et autogreffe de moelle osseuse versus chimiothérapie conventionnelle dans les Lymphomes non hodgkiniens. CROISSANCE Avril 1995, (6) :14-6.

**42-Haioun C, Reyes F.** Lymphomes malins non hodgkiniens. In: (hématologie) de BERNARD DREYFUS Ed Flammarion -Paris ,1992.

**43-Harris NL, Jaffe Es, Diebol J, Flandrin G, Müller-Hermelink Hk, Vardiman J, et al.** World health organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting. Airlie House, Virginia, November 1999.

**44-Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary M, et al.** A proposal for an international consensus on the classification of lymphoid neoplasms.

Blood 1994 ; 84 : 1361-92.

**45-Harousseau JL, Andrieu JM.** Lymphomes malins non hodgkiniens.

Encycl. Med. Chir. Paris, THERAPEUTIQUE 25410 A10, 3-1986, 6p.

**46-Hermine O, Haioun C, Lepage E, D'Agay MF, Briere J, Lavignac C, et al.** For the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma.

Blood 1996 ; 87 : 265-72.

**47-Horning SJ.** Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's à lymphomas. P Semin. Oncol. 1993 ;20 (suppl 5) :75-88.

**48-Horning SJ, Rosenberg SA** The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas.

N Engl J Med 1984 ; 311 : 1471-1475.

**49-Imrie KBA, Pettengell R, et al.** Rituximab plus CVP chemotherapy versus CVP alone as first-line treatment for follicular lymphoma: treatment effect according to baseline prognostic factors. Proceedings ASCO. J Clin Orthod 2005; 23: 566S.

**50-Isaacson PG, Spencer J.** Malignant lymphoma of mucosa - associated lymphoid tissue.

**51-Jacobs JP, Murray KJ, Schultz CJ, et al.** Central lymphatic irradiation for stage III nodular malignant lymphoma : long-term results. J Clin Oncol 1993; 11: 233-238 Histopathology 1990 ;11 : 445-62.

**52-Jaffe ES, Harris NL, Diebol J, Müller-Hermelink HK.** World Health Organization classification of lymphomas: a work in progress. Ann Oncol 1998 ; 9 2 S25-S30.

**53-Jaffe ES, Harris NL, Diebol J, Müller-Hermelink HK.** World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: a progress report. Pathol Patterns, 1998.  
Am J Clin Pathol 1999 ; 111 (suppl.) : S8-S12.

**54- Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, et al.** Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma : a 20 year study from a single center.

J Clin Oncol 1995 ; 13 : 160-167.

**55- Kchir MM, Aloui S, Bentaarit CH.** LMNH et polyarthrite rhumatoïde.

Semaine des hôpitaux de Paris, 1992 ; 68 :42 ; P1457-9.

**56- Kimby E, Björkholm M, Gahrton G, et al.** Chlorambucil/prednisone vs CHOP in symptomatic low-grade non-Hodgkin's lymphomas : a randomized trial from the Lymphoma Group of Central Sweden.

Ann Oncol 1994 ; 5 (suppl 2) 1 567-71.

**57- Lepage E, Sebban C, Gisselbrecht C, et al.** Treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphomas: assessment of doxorubicin in a controlled trial.

Hematol Oncol 1990 ; 8 2 31-9.

**58- Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bockin DJ, White CA, Liles TM, Royston I, et al.** IDEC - C2138 : results of a phase I multiple — dose trial in patients with relapsed non-hodgkin's lymphoma. J C lin

Oncol 1997 ; 15 : 3266-74.

**59- Marie JP, Delmer A.** Lymphomes non hodgkiniens. Impact Internat, 1994, Jan ; p 237-43.

**60- Melaughlin P, Hagemester FB, Swan F , et al.** Intensive conventional dose chemotherapy for stage IV low-grade lymphoma : high remission rates and reversion to negative peripheral blood bcl-2 rearrangement.

Ann. Oncol. 1994 ; 5 (suppl. 2) 1 573-7.

**61- Montoto S, Lopez-Guillermo A, Altes A, et al.** Predictive value of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in patients with follicular lymphoma at first progression, *Ann oncol* 2004; 15: 1484-9.

**62- Morel P, Dupriez B, Plantier - Clocher I.** Long term outcome of follicular low grade lymphoma : A report of 91 patients. *Ann Hematology* 1993 ; 66 16 ; p303—08.

**63- Morel P, Laporte JP, Noel M, et al.** Autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy may prolong remission in newly diagnosed high-risk follicular lymphoma. A pilot study of 24 cases. *Leukemia* 1995 ; 9 : 576-582.

**64- Peuchmaur M, Scoazec J-Y et al.** Etude analytique des différents types de Lymphomes non hodgkiniens. Aspect cliniques, morphologiques et immunohistocliniques. In (Lymphomes non hodgkinien) de Ph SOLAL-CELIGNY et N. Brousse. Ed Frison-Roche, Flammarion, Paris 1991

**65- Romaguera JE, Mclaughlin P, North L , et al.** Multivariate analysis of prognostic factors in stage IV follicular lymphoma : a risk model. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 762-9.

**66- Ross SR, Mactavish D, Paulos D.** Fludarabine : a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in malignancy. *Drugs* 1993 ,45 : 737-59.

**67- Sangare A, Tea N Daignekpo, Bassimbie J et al.** Aspects cliniques généraux des Lymphomes malins non hodgkiniens en Cote d'Ivoire. Ann L'université d'Abidjan, tome XII, 1988 :69-80.

**68- Scoazec J-Y, Brousse N.** Localisation médullaire des LMNH. In : (Lymphomes non hodgkiniens) De PH. SOLAL-CELIGNY et N.BROUSSE. Ed. Frison - Roche, Flammarion (Paris) 1991.

**69- Smalley RV, Andersen JW, Hawkins MJ, et al.** Interferon-alpha combined with cytotoxic chemotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphomas. N Eng J Med 1992 ; 327 : 1336-41.

**70- Solal - Celigny PH.** Bilan d'extension des Lymphomes non hodgkiniens. In : (Lymphomes non hodgkiniens) de Solal -Celigny et N. Brousse. Ed Frisson — Roche, Flammarion (Paris) 1991.

**71- Solal- Celigny PH.** Les Lymphomes folliculaires. Rev Prat (Paris) 1993 ; 43 (13) :1644-7.

**72- Solal -Celigny PH.** Translocation t (14, 18) et Lymphomes non hodgkiniens. In : (Lymphomes non hodgkiniens) de Ph Solal - Celigny et N. Brousse. Ed. Frison — Roche, Flammarion (Paris) 1991

**73- Solal-Celigny PH, Brousse N, Tilly H, et al.** Lymphomes folliculaires. Paris : lymphome, Frison-Roche, 1997.

**74- Solal-Celigny PH., Lepage E., Brousse N. et al.** Recombinant interferon Alpha -2 b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma.

N. Engl. J. Med. 1993 ; 329 : 1608-14.

**75- Solal-Celigny PH, Roy P, Colombat P, et al.** Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004 ; 104 : 1258-65.

**76- Soubeyran P, Eghbali H, Bonichon F, et al.** Low-grade follicular lymphomas: analysis of prognosis in a series of 281 patients. Eur J Concer1991 ;27: 1606-13.

**77- Stutcliffe SB, Gospodarowicz MK, Bush RS et al.** Role of radiation therapy in localized non Hodgkin's lymphoma.

Radiother Oncol 1995 ; 4: 211-23.

**78- Tallman AS, Hakimian D.** Purine nucleoside analogs 1 emerging role in indolent lymphoproliferative disorders.

Blood 1995 ; 86 : 2463-74

**79- The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. A .** predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J

Med 1993 ; 329 : 987-94

**80- Tilly H, Rossi A, Stamatoulla A, et al.** Prognostic value of chromosomal abnormalities in follicular lymphoma.

Blood 1994 ; 84 : 1043-9.

**81- Toure Oumar.** Profil épidémiologique, clinique et évolutif des LMNH non - burkitt chez le noir africain.

Thèse Med Faculté de Médecine — Abidjan 1995.

**82- Unterhalt M, Hermann R, Naaler M, et al.** Significant prolongation of disease-free survival in advanced low -grade non-Hodgkin's lymphoma by interferon maintenance.

Blood 1995 ; 10 (suppl 1) : 439A

**83- Van Schoor J, Joos G, Pauwels R.** Non Hodgkin's lymphoma presenting as multiple oavitating pulmonary modules.

The European respiratory journal 1993 ; 6 1 8 ; P 1229 - 31

**84- Yven AR, Kamel OW, Halpern J, et al.** Long-term survival after histologie transformation of low-grade follicular lymphoma.

J Clin Oncol 1995 ; 13 : 1726-33

## RESUME

Les lymphomes folliculaires (LF) font partie des lymphomes non hodgkiniens (LNH) de faible malignité histologique représentant 40% de l'ensemble des LNH.

Notre étude avait pour objectif général d'étudier le résultat du traitement des lymphomes folliculaires selon les paramètres du FLIPI (Index pronostic international des lymphomes folliculaires).

Il s'agissait d'une étude rétrospective réalisée dans le service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon et portant sur 40 patients dont le diagnostic de LF a été confirmé.

Les résultats obtenus ont permis de tirer les conclusions suivantes :

- L'âge moyen des patients était de 50,83 ans avec une prédominance des sujets dont l'âge est compris entre 18 et 73 ans avec un sex-ratio égal à 1,22.
- Un nombre important de nos patients avait un niveau socio-économique moyen et bas avec respectivement 43% et 40% des cas.
- L'adénopathie isolée était la circonstance de découverte la plus fréquente, soit 55% des cas. Au niveau de la localisation l'atteinte ganglionnaire exclusive prédominait soit 57% des cas.
- Le stade d'extension au moment du diagnostic était donné par les formes disséminés (stade III et IV de ANN ARBOR) observées dans 77% des cas.
- La majorité des patients ne présentaient pas de signes d'évolutivité biologique, soit 53% des cas.
- Concernant le taux de LDH, les résultats de notre étude montraient que 63% des patients avaient un taux de LDH normal.
- A propos du sous-type histologique, on avait une prédominance du sous-type à petits cellules, soit 73% des cas.
- Au regard du taux d'hémoglobine (Hb), les patients présentant une anémie représentaient 47% des cas.
- Au plan thérapeutique, le protocole COP a été largement utilisé, soit 50% des cas suivi du protocole CHOP.
- Concernant la réponse thérapeutique, seuls les stades ANN ARBOR, le taux d'Hb et le nombre de site extra ganglionnaire avaient un impact. Par contre tous les paramètres du FLIPI avaient une influence statistiquement significative sur le devenir des patients.

Au terme de notre étude, nous pouvons dire que les paramètres du FLIPI sont indispensables à la détermination du pronostic des patients atteints de lymphomes folliculaires.

**Mots clés** : Index pronostic international des lymphomes folliculaire (FLIPI), tumeur, Yopougon