REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

UNION - DISCIPLINE - TRAVAIL

MINISTERE 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

Assesseurs : 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 Kla Anglade 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. PharmacologieMM 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

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 Dénis 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 COMOE 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 AHOUSSI 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 PHARMACEUTIQUESET 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 Maître de Conférences Agrégé

KOUASSI Dinard Maître de Conférences Agrégé

DEMBELE Bamory Maître de Conférences Agrégé

Docteurs SANGARE Mahawa Maître Assistant

YAPO Assi Vincent De Paul

AFFI-ABOLI Mihessé Roseline
ADJAMBRI AdiaEusebé
ASSISTANT
AYE YAYO Mireille
KABRAN Tano K. Mathieu
ASSISTANT
KOUAME Dénis Rodrigue
ASSISTANT
N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S.
ASSISTANT

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

Professeur ATINDEHOU Eugène Professeur Titulaire

Chef de Département

Assistant

Professeurs MALAN Kla Anglade Professeur Titulaire

AKE Michèle Professeur Titulaire

YOLOU Séri Fernand Professeur Titulaire

AMIN N'cho Christophe Maître de Conférences Agrégé

GBASSI K. Gildas Maître de Conférences Agrégé

Docteurs BONY Nicaise François Maître Assistant

BROU Amani Germain Assistant
KPAIBE Sawa André Philippe Assistant
TRE Eric Serge 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. <u>PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE</u>

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, CRYPTOGAMIE

Professeur KONE BAMBA Djéneba Professeur Titulaire

Chef de Département

Docteurs ADJOUGOUA Attoli Léopold Assistant

FOFIE N'Guessan Bra Yvette Assistante
OUAYOGODE-AKOUBET Aminata 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 Maître de Conférences Agrégé

KOUAKOU-SIRANSY N'doua G. Maître de Conférences Agrégée

Docteurs IRIE N'GUESSAN Amenan G. Maître Assistante

AMICHIA Attoumou M. Assistant
DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Assistant
EFFO Kouakou Etienne Assistant
KAMENAN Boua Alexis Assistant
KOUAKOU Sylvain Landry Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, 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 Professeur Titulaire

OGA Agbaya Stéphane Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CLAON Jean Stéphane Maître Assistant

EZOULIN Miézan Jean Marc Maître Assistant

MANDA Pierre Maître Assistant

SANGARE TIGORI B. Maître Assistante

SACKOU KOUAKOU J. Maître Assistante

DIAKITE Aïssata Assistante
HOUNSA-ALLA Annita Emeline Assistante
LEKADOU KORE Sylvie Assistante
YAO ATTIA Akissi Régine Assistante

DEDICACES

Je dédie cette thèse

H l'Eternel Dieu

Merci Seigneur pour toutes ces années d'étude, tu m'as assisté et je veux te traduire toute ma reconnaissance, reçoit en ce jour ce travail. Merci pour ton amour sur ma vie.

Celui qui demeure sous l'abri du très-haut, repose à l'ombre du tout-puissant je dis à l'Eternel : mon refuge et ma forteresse, mon Dieu en qui je me confie ! car c'est lui qui te délivre du filet de l'oiseleur, de la perte et des ravages.

Il te couvrira de ses plumes, et tu trouveras un refuge sous ses ailes.

Sa fidélité est un bouclier et une cuirasse. Tu ne craindras ni les terreurs de la nuit, ni la flèche qui vol de jour.

Amen.

Psaume 92, 1-5

A mon père, AMALAMAN Anoh

Ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Merci papa pour tout, et que cette thèse fasse ta fierté.

Que DIEU te bénisse et te garde aussi longtemps auprès de tes enfants.

A ma mère, AMOUA Koi Thérèse

Je voudrais du fond du cœur te remercier pour la vie que tu m'as donnée, pour l'éducation et les conseils prodigués. Que cette thèse soit le couronnement de tous tes sacrifices. Puisse le Toutpuissant te donner longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

Que Dieu veille sur toi·

A mes frères et sœurs

Chacun d'entre vous en plus d'être mon frère ou ma sœur a joué pour moi le rôle de père, de mère. Je suis devenu comme je suis, parce que j'ai eu la chance d'avoir une Famille comme vous. Cette thèse me permet de vous réaffirmer de mon amour pour chacun d'entre vous.

A ma très chère OUATTARA KROUGBE SABONDEHOU EDWIGE

Tu as toujours cru en moi· Ce travail, je te le dédie également, afin qu'il constitue pour toi une source de fierté et une compensation pour toutes ces années d'amour, d'écoute et de consolation·

Je n'oublie pas ta famille qui a su m'adopter·

L'Eternel Dieu te bénisse.

A ton TANO

Ce jour constitue pour nous un jour de joie. J'aimerai te dire mille fois merci pour ton hospitalité, pour nous avoir accordé le gîte et le couvert. Ce travail est aussi le tien.

A ton AGNIMEN

Vous nous avez pris comme votre enfant et agissez toujours dans le sens de nous protéger et nous aider à avancer dans cette vie·

Que Dieu vous le restitue au centuple·

A mes amis

Votre sympathie, votre amitié et votre soutien ne m'ont jamais laissé indifférent. Puisse l'avenir nous apporter à tous une réussite sociale et familiale avec la bénédiction de Dieu

A la famille ASSI

Merci pour vos sages conseils et vos prières qui ne m'ont pas fait défaut. Ce travail est aussi le vôtre.

A mes amis de la Fac (Otchoumou Aimé Richard, Aka Emma Nicole,...)

L'amitié est l'une des manifestations majeures du caractère humain de l'homme· L'amitié est source de progrès, elle est constructive, elle n'a ni barrière éthique, ni barrière religieuse : continuons alors à nous rendre services et à nous faire mutuellement confiance sur la base de cette amitié·

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

Merci pour votre soutien.

REMERCIEMENTS

Au professeur DANO DJEDJE Sebastien

C'est le moment pour moi de vous remercier pour tout ce que vous avez fait dans le cadre de nôtre formation.

Pour m'avoir accueillir à bras ouvert dans votre officine et me guider dans ma quête de connaissance, merci pour tous. Que DIEU vous bénisse.

A tout le personnel de la pharmacie AWALE

Merci pour vos sympathies et vos soutiens indéfectibles.

Que DIEU vous bénisse.

Au professeur KOFFI Gustave

Merci pour les valeurs que vous nous avez inculquées. Et je vous prie de bien vouloir recevoir ce travail comme l'expression de ma profonde gratitude pour tout ce que vous avez fait et continuez de faire. Infiniment merci!

A tous le personnel du service d'hématologie du CHU de Yopougon

Merci de m'avoir ouvert les portes de vos services respectifs dans le cadre de cette thèse. Vous vous êtes montrés accueillants, disponibles pour me faciliter au mieux la tâche. Merci infiniment à vous.

Et tous ceux que je ne peux citer,

Mais qui m'ont accompagnée depuis l'enfance jusqu'à ce jour important de ma vie, et contribué à ma réussite.

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur MONNET Dagui

- ➤ Professeur titulaire de Biochimie clinique et générale à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- ➤ Chef du département de Biochimie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan à l'Université Félix Houphouët-Boigny
- ➤ Chef de service de la Pharmacie du CHU de Cocody
- ➤ Directeur du Certificat d'Etude Spécialisé (CES) de Biochimie et de Biologie moléculaire
- ➤ Pharmacien biologiste des hôpitaux à l'Institut Pasteur d'Abidjan-Cocody
- ➤ Membre de plusieurs sociétés savantes
- ➤ Ancien Directeur de la Pharmacie de la Santé Publique (PSP)
- ➤ Ancien Directeur de l'Ecole Préparatoire des Sciences de la Santé (EPSS)

Honorable Maître,

Vous représentez pour nous un temple de la connaissance et du savoir. Votre rigueur, votre humilité, vos grandes qualités pédagogiques ainsi que votre amour pour le travail bien fait, font de vous une référence si bien que vous avez toujours suscité notre admiration. Malgré vos multiples occupations, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider le jury de ce travail. Nous savons déjà que votre contribution permettra une évaluation objective de ce travail.

Veuillez agréer, Monsieur le président, l'expression de notre respectueuse considération. Que l'ETERNEL vous bénisse!

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur KOUASSI Dinard

- ➤ Professeur agrégé d'Hématologie, Immunologie et Biologie Générale du département de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny
- Docteur en Pharmacie (Université de Nantes)
- ➤ Docteur en Biologie option Hématologie (l'Université Félix Houphouët Boigny)
- ➤ Biologiste diplômé de l'Université de Brest (Biochimie, Parasitologie, Hématologie, Microbiologie, Immunologie)
- Membre de la société Ivoirienne de Biologie Clinique
- Membre de la société Africaine d'Hématologie et d'Immunologie
- ➤ Membre du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens de Côte d'Ivoire
- ➤ Membre de la société Ivoirienne d' Hématologie et d'Immunologie
- > Chef de service du Laboratoire de Biologie à de l'Institut National de la Santé Publique d'Abidjan (INSP)
- > Directeur de l'Institut National de Santé Publique d'Abidjan (INSP) d'Abidjan

Cher Maître,

Vous avez accepté sans hésitation de nous encadrer durant notre travail et ce malgré vos multiples charges. Ce fut un grand honneur pour nous. Vous nous avez toujours reçu avec courtoisie et nous vous en remercions.

Veillez trouver ici, le témoignage de notre profond amour et de notre reconnaissance.

Que l'ETERNEL, Le Tout Puissant vous comble de ses grâces ainsi que votre sympathique famille.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur KOFFI Gustave

- ➤ Professeur Titulaire d'Hématologie clinique à l'UFR des Sciences médicales d'Abidjan
- Chef de service par intérim du service d'hématologie clinique du Centre hospitalier universitaire de Yopougon
- Chargée de cours d'hématologie clinique à l'UFR des Sciences médicales de Bouaké
- Major de la promotion Edmond Bertrand de la Faculté de Médecine (promotion 1978-1993)
- > Titulaire d'une maîtrise d'immunologie et des mécanismes physiopathologies (Initiation à la biologie moléculaire)
- > Titulaire d'un Diplôme de formation spécialisée approfondie en hématologie clinique à l'Université Paul Sabatier Toulouse III –France
- > Titulaire d'un DEA de Biologie Humaine Tropicale Université de Cocody-Abidjan
- Responsable marketing de la revue Internationale des Sciences médicales d'Abidjan PUCI Université de Cocody
- ➤ Président de la société ivoirienne d'hématologie d'Immunologie d'Oncologie et de Transfusion sanguine (SIHIO-TS)
- Secrétaire général de la Société Africaine d'hématologie (SAFHEMA)
- ➤ Membre de la société de biologie clinique de Côte d'Ivoire
- ➤ Membre Fondateur du groupe d'Etude et de recherche sur les Cytokine (GIERCY)
- ➤ Membre du groupe Africain d'Etude et de recherche en Immuno-hématologie et transfusion sanguine
- ➤ *Membre titulaire de la société de pathologie exotique (Paris-France)*
- ➤ Membre de la société Française d'Hématologie
- Membre du Club Français du Globule rouge
- Membre de l'association Française GAEL pour la lutte contre la leucémie
- Member Faculty of 1000 Biology, Majors Advance researches UK, USA, London
- Reviewer of Scientific and medical research of OncoTargets and therapy USA revue
- Member of Global Sickle network disease

Cher Maître,

Votre encadrement précieux a contribué à l'élaboration de ce travail. Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites d'accepter de juger ce travail dans le but de l'améliorer. Nous espérons, en vous soumettant notre travail, bénéficier de vos compétences avérées. Nous avons particulièrement été touchés par votre courtoisie et votre disponibilité.

Veuillez recevoir cher Maître, l'expression de notre infinie reconnaissance et notre profond respect.

Que l'ETERNEL vous bénisse!

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur SAWADOGO DUNI

- ➤ Docteur en Biologie Cellulaire option Hématologie de l'Université de Navarre, Pampelune, Espagne,
- ➤ Professeur Titulaire en Hématologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à Abidjan,
- ➤ Chef du département de Biologie générale (Histologie-Cytologie-Cytogénétique) d'Hématologie et d'Immunologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à Abidjan,
- > Chef de l'Unité d'hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon,
- > Membre de plusieurs sociétés savantes :
 - Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI).
 - Société Ivoirienne d'Hématologie, Immunologie, Oncologie Transfusion Sanguine (SIHIO-TS),
 - Société Africaine Francophone d'Hématologie (SAFHEMA),
 - Société Française d'Hématologie (SFH),
 - European Hematology Association (EHA),
 - American Society of Blood and Marrow Transfusion (ASBMT)

Cher Maître,

C'est le moment pour nous de vous remercier pour tout ce que vous avez fait dans le cadre notre formation.

Votre rigueur scientifique et votre talent de grand pédagogue constituent à nos yeux une source de d'inspiration.

Veillez trouvez ici notre profonde et respectueuse reconnaissance.

DIEU vous bénisse et accorde longue vie.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur YAVO William

- ➤ Maître de Conférences Agrégé de Parasitologie-Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan, au Département de Parasitologie-Mycologie,
- Docteur en pharmacie diplômé de l'université de Cocody,
- > Titulaire d'un Doctorat unique de Biologie Humaine et Tropicale, option Parasitologie,
- ➤ Biologiste des hôpitaux (CES de Parasitologie-Mycologie, de Biochimie clinique et Hématologie),
- > Titulaire d'une maîtrise en Santé Publique,
- > Chef du Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme de l'INSP,
- Pharmacien-biologiste au laboratoire de Microbiologie de l'INSP d'Adjamé,
- ➤ Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire (Lauréat du Concours d'Internat de 1997),
- Membre titulaire de la Société de Pathologie Exotique (France),
- > Membre de la Société Ouest Africaine de Parasitologie,
- > Secrétaire général de la Société Ivoirienne de Parasitologie et Mycologie.

Cher Maître,

Vous nous faites un immense honneur en acceptant de participer au jury de cette thèse et ce, en dépit de vos nombreuses préoccupations. Veuillez accepter ce travail, cher Maître, en gage de notre grand respect et notre profonde reconnaissance.

Que l'ETERNEL vous bénisse!

SOMMAIRE

Pages Abréviations----- 2 Liste des tableaux------Liste des figures------INTRODUCTION----- 6 Première partie : Revue de la littérature-----9 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 Deuxième partie : Etude expérimentale------ 43 CHAPITRE I: MATERIEL ET METHODES------ 44 I-MATERIEL-----II-METHODES-----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 : Cyclophospamide 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

IFNα : 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 desydrogenase

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-----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-----

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; q2l) [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'uniformalisation 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'hélicobacter 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 ou 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 ≥ 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 a 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 tout 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 tout 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.

o 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 :

- o 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 tomodensitométrie 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:

- o la radiographie pulmonaire de face ;
- o 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) :

- o fièvre > 38°C et évoluant depuis plus de 8 jours sans cause infectieuse ;
- amaigrissement > 10 % du poids corporel survenu au cours des six mois précédents;
- o 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'evolutivité

❖ Biologique

- O Une hyperleucocytose > 12 000/mm³ avec polynucléose neutrophile.
- O 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.
- O Un taux de gamma globuline > 18 g/l.
- O Un taux de fer sérique < 70 μg/l.
- Un taux de bêta 2 microglobuline > 2,4 mg/l E
- O Un taux de LDH> 380 Ul/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 revélatrices 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 atteint 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, immunohistochimiques 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
 - o de type occidental (focalisé);
- o de type méditerranéen (extensit) : 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 : ·
 - o Centroblastique;
 - o Immunoblastique;
 - o 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—pulm0naires

* 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 mali gnité. 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 immodéprimés

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 a 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 gigantofolliculaires. 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.

| PRONOSTIC DEFAVORABLE | PRONOSTIC FAVORABLE | | |
|---|---|--|--|
| 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 | Présence exclusive d'une translocation | | |
| la translocation (14; 18)* | (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 | 0-1 localisation extraganglionnaire | | |
| 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 β2-microglobuline sérique | Taux normale de β2-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: lacticodéshydrogénase

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 épidurale...
- splénomégalie dépassant la ligne ombilicale ;
- cytopénié sanguine.

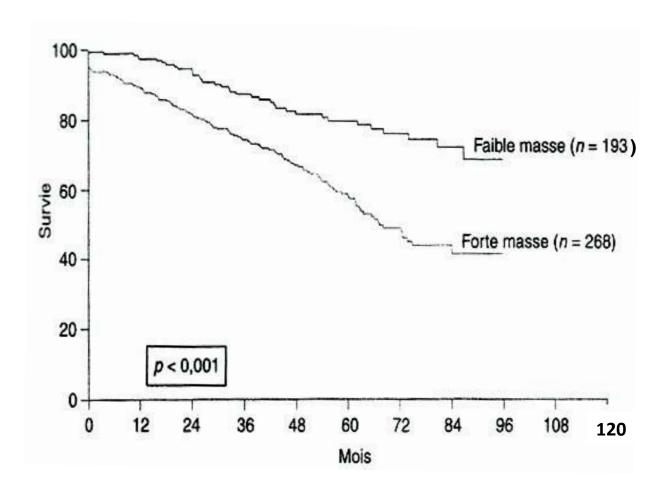


Figure 1: Survie globale des malades du protocole GELF (Groupe d'étude des lymphomes folliculaires) selon la masse tumorale [54].

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 Nombre de malades Survie à 5 ans (%) | | | | |
|---|----|----|--|--|
| pronostiques | | | | |
| 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 lacticodéshydrogénase (LDH), α et de β 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 a 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 a 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 a 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 suivie sans progression et de survie globale par rapport à des chimiothérapies CVP, Les études randornisées 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 chlorarnbucil-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 Il 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 l 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'efticacité 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 +1FNα | 47 | 29 | |

- ⇒ COPA : cyclophosphamide 600 mg/m²,
 vincristine 1,4 mg/m²,
 doxorubicine 50 mg/m²,
 prednisone 100 mg/m² x5 jours

 Un cycle toutes les 4 semaines
 huit à neuf Cycles
- ⇒ I-COPA : COPA + IFNα2a, 6 MU/m²/j x5 jours précédant chaque cycle de chimiothérapie.
- ⇒ CHVP : cyclophosphamide 600 mg/m²,
 téniposide 60 mg/m²,
 doxorubicine 25 mg/m²
 prednisone 40 mg/m² x 5 jours,

 un cycle par mois x 6 mois, puis un cycles
 tous les 2 mois x 1 an
- ⇒ CHVP +1FNa 1 CHVP +1FNα2b, 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 mg/m²/j pendant 5 jours toutes les 4 semaines, ce fractionnement de 1'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 désoxycitidine 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,/m2/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/m2/jx5 jour IN en 2 heures | 80 | NP | NP |
| 15 | NP | 5mg/m/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-preclnisone.

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.

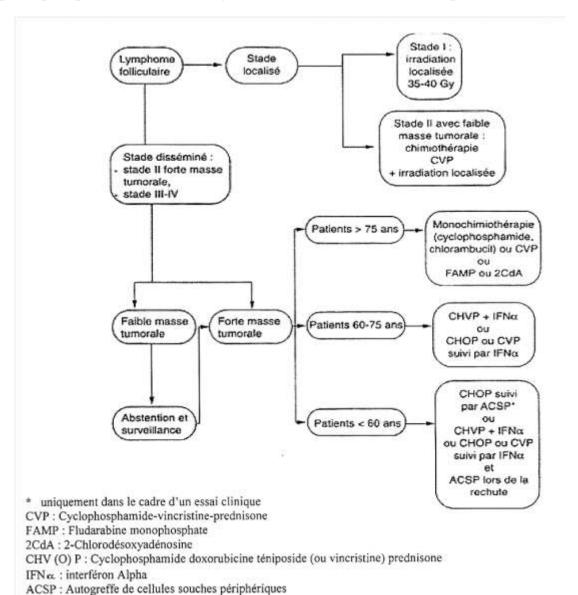


Figure 2 : Propositions schématique de traitement de première ligne d'un lymphome folliculaire

<u>Deuxième partie :</u> Etude expérimentale

Chapitre I : Matériel et méthodes

I-MATERIEL D'ETUDE

I-1 Cadre et type de l'étude

Il s'est agit 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 donnés 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-l 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 clinque 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 a grandes cellules (catégories D)

Dans la formulation de travail initiale(l), 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-l-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 β2 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.

Il-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

Son 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

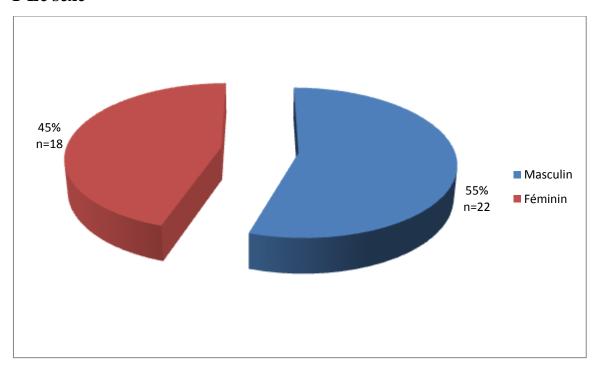


Figure 3: Répartition des patients selon le sexe

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 |
| Total | 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-Indice d'activité ECOG

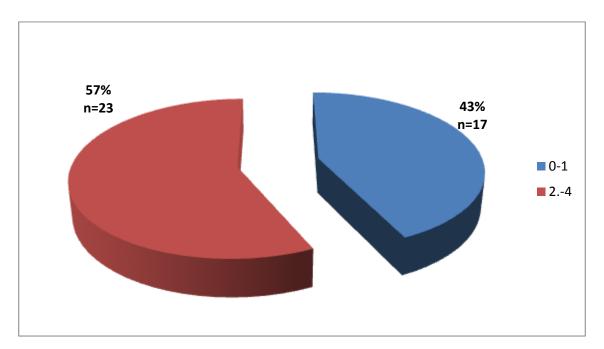


Figure 4: Répartition des patients selon l'indice d'activité ECOG

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

4-Niveau socio-économique

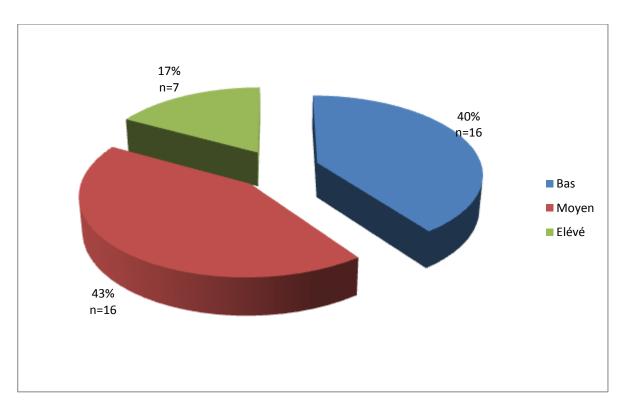


Figure 5 : répartition des patients selon le niveau socio-économique

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

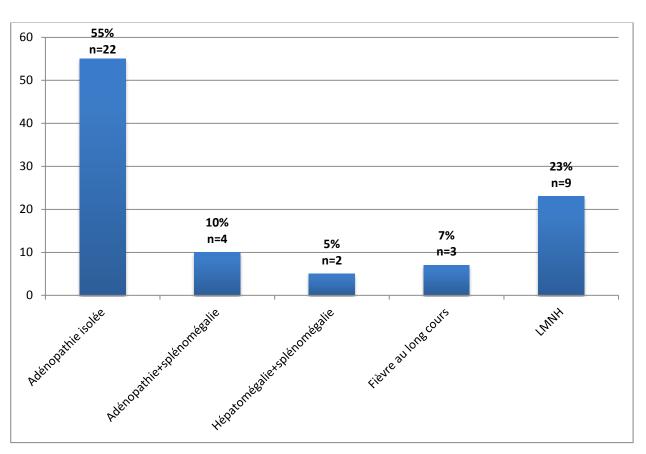


Figure 6: Répartition des patients selon le motif de consultation

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

2-Localisation

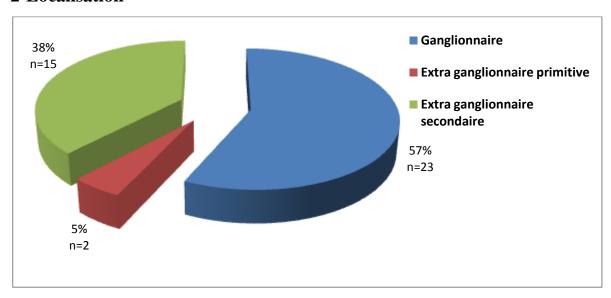


Figure 7: Répartition des patients selon la localisation

La localisation ganglionnaire avait prédominé avec 57% des cas.

3-Stade anatomo-clinique de Ann Arbor

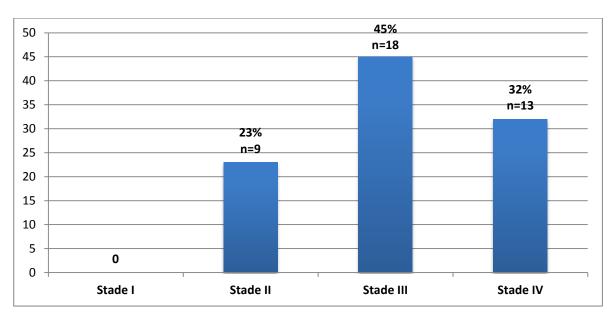


Figure 8: Répartition des patients selon le stade anatomo-clinique

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

4-Signe d'évolution Clinique

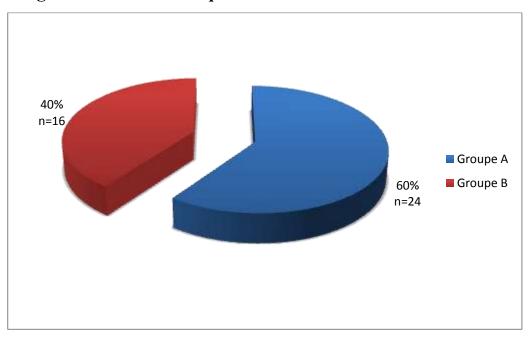


Figure 9: Répartition des patients selon le signe d'évolution Clinique

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

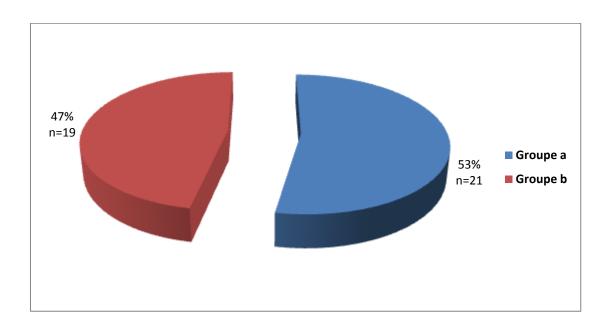


Figure 10: Répartition des patients selon le signe d'évolution biologique

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

2-Taux de LDH

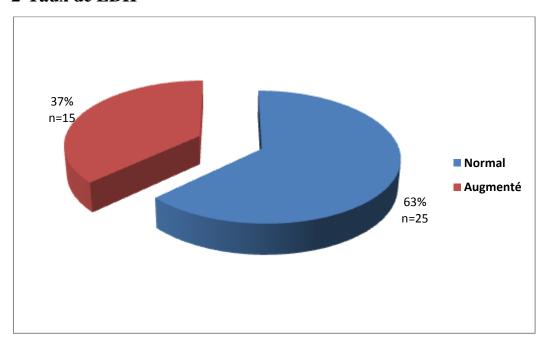


Figure 11: Répartition des patients selon le taux de LDH

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

3-Sous type-histologique

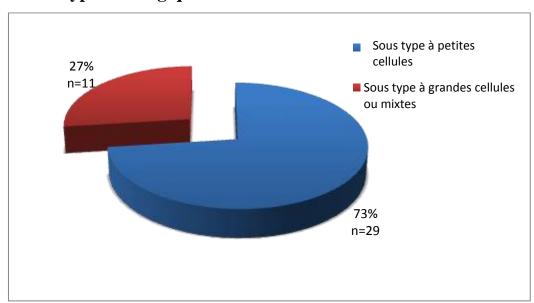


Figure 12: Répartition des patients selon le sous-type histologique

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

| Hb(g/dl) | | Effectif | Pourcentage(%) |
|----------|---------|-------------------|------------------|
| ≥12 | | 21 | 53 |
| <12 | | 19 | 47 |
| Total | | 40 | 100 |
| Min ·7 | Max: 16 | Movenne ·10 2o/dl | Ecart type: 4.22 |

Min:/ 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

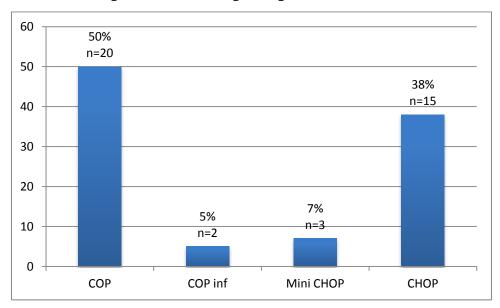


Figure 13: Répartition des patients selon le type de traitement

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

2-Réponse thérapeutique

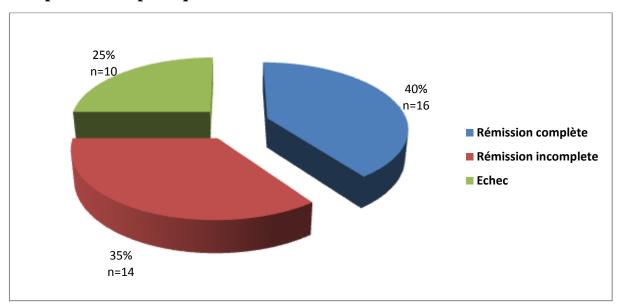


Figure 14: Répartition des patients selon la réponse thérapeutique

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

3-Devenir des patients

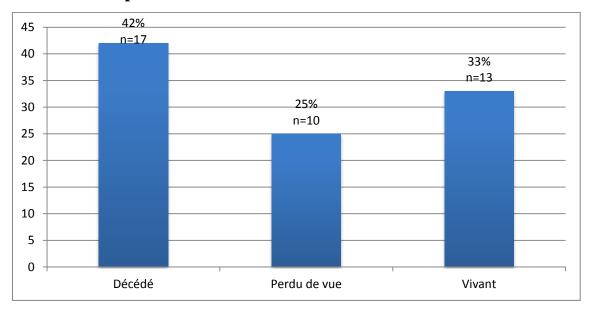


Figure 15: Répartition des patients selon leur devenir

Les cas de décès ont été observés dans 42%.

4-Effets secondaires

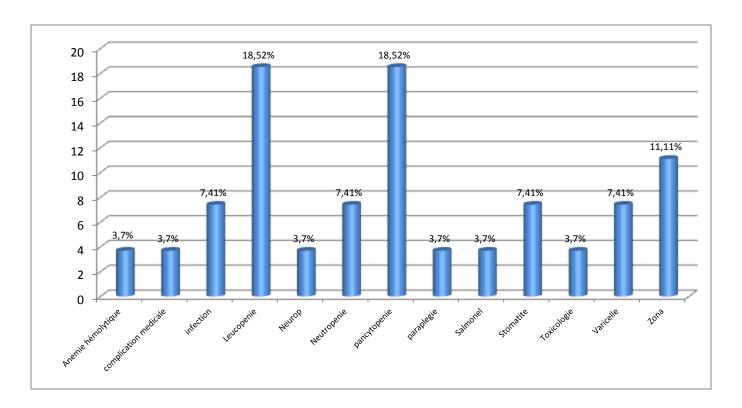
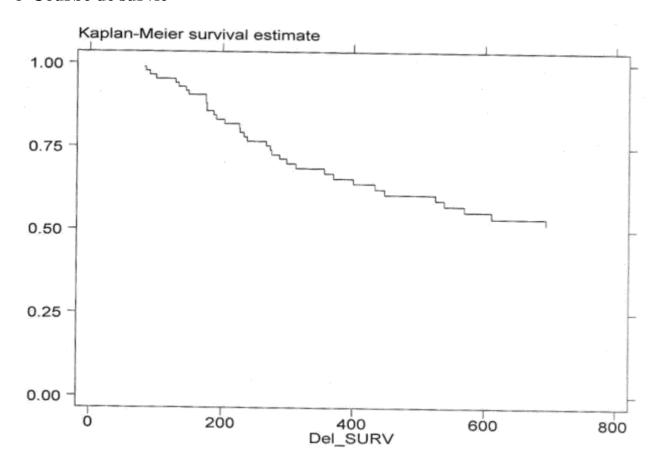


Figure 16: Répartition des patients selon les complications

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 | | Absen | 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 | Rémission complète | | Absence RC | | Total |
|--------|--------------------|----|------------|----|-------|
| Arbor | 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 précoses 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 | Rémission complète | | Absen | Total | |
|---------------------|--------------------|----|-------|-------|----|
| extraganglionnaires | 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 | Rémission complète | | Absen | Total | |
|----------|--------------------|----|-------|-------|----|
| LDH | 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 | Décédé | | Viv | Total | |
|--------|--------|----|------|-------|----|
| Arbor | 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 | Décédé | | Vivant | | Total |
|----------------|--------|-----|--------|----|-------|
| ganglionnaires | 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 | Décédé | | Vivant | | Total |
|----------|--------|----|--------|----|-------|
| LDH | 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 décade 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 précisaient 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 publiques 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 1'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 Page habituel des malades;
- une autogreffe de cellules souches de la moelle ou du sang après traitement chimio-radiothérapique 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 cytaphérèses 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) er 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 fludaradine 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/m² 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 quasitotalité 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, 1'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 Ill 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 1'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 PLIPI a une valeur prédictive nette de la survie sans progression (SSP) : SSP à 70 % a 36 mois dans le groupe à risque faible, une SSP médiane a 36 mois dans le groupe intermédiaire, a 29 mois dans le groupe à risque élevé (p < 10³) [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 PLIPI 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 a 5 ans des malades traités par chimiothérapie conventionnelle est d'environ 50 % [75], sans plateau de survie a la différence des lymphomes a 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

<u>Concernant les données épidémiologiques</u> : 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 a 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 pancytopénie 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

<u>Concernant la réponse thérapeutique</u> 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'accentuer 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 chaine 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 hémotologues : 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-Hodglkin's lymphoma: clinical features of the major histologie 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 Fo1liculaires>>,J Clin. Oncol. 1997; 15: 1110-1117

17-Brown JL, Miller RA, **Horning SJ et al.** Treatment of B-cell lymphomas with anti-idiotype 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-Coifiîer B. Lymphome non hodgkiniens [avant- propos] Rev. Prat (paris) 1993;43 (13):p1615.

23-Coifüer B. Traitement des Lymphomes agressifs. In: (Lymphomes non hodgkinien) de Ph. SOLAL — CELIGNY et N.BROUSSE. Ed Frison—Roche, Flammarion 1991

24-Coiftîer 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.

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

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).

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 ot` 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 Ml, 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 neoplasic 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 bol-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1996; 87 z 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, Bjôrkholm 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 doxoruhicin 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, Hagemeister 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; 618; 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