

ETUDE DE QUELQUES FACTEURS PRONOSTICS DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS NON BURKITT EN MILIEU TROPICAL URBAIN EN COTE D'IVOIRE

SAWADOGO D.*, KOFFI K.G.** , APIE J.* , HIEN F.** , SANGARE A.**

RESUME

Cette étude rétrospective multicentrique a essayé d'établir le profil, les résultats du traitement et le pronostic des sujets porteurs de lymphome malin non Hodgkinien (LMNH) de type non Burkitt. en Côte d'Ivoire de 1987 à 1999. Les 50 sujets ayant constitué notre population était âgés en moyenne de 50 ans avec une légère prédominance du sexe masculin, un sex-ratio de 1,5 et provenant de classes sociales moyenne ou basse. Les adénopathies ont été les signes physiques les plus rapportés (93 %). 82 % des sujets au moment du diagnostic se trouvaient au stade III et IV de la classification de Ann-Arbor et 76 % présentaient des LMNH de malignité haute ou intermédiaire.

La poly-chimiothérapie a permis d'obtenir comme réponse initiale une rémission complète et partielle respectivement dans 30 et 50 % des cas. La survie était en moyenne de 28,5 mois et ne touchait que 18 % des sujets. Il y a eu par contre 44 % de décès imputable à l'évolution de la maladie.

De tous les facteurs étudiés (sexe, signes d'évolutivité clinique, stades d'extension, grade de malignité, le protocole) l'âge élevé et le niveau socio-économique bas ont influencé de manière péjorative le pronostic. Il est vrai qu'il existe une prédominance de LMNH chez les sujets âgés et plus le patient est âgé, plus le LMNH est agressif.

Le niveau socio-économique a joué de manière défavorable sur la précocité du diagnostic et de la mise en route de la chimiothérapie, s'est traduit par une mauvaise observance et compliance du traitement.

Mots clés : LMNH non Burkitt, pronostic, Abidjan.

SUMMARY

This retrospective multicentric study tries to draw up the profile, the results of the treatment and the forecast of carrier subjects of non-Hodgkin malignant lymphoma (NHML) of non Burkitt type in Côte d'Ivoire from 1987 to 1999.

The fifty subjects having formed our population had on average of fifty years old with a slight predominance of the masculine sex (a sex-ratio of 1,5) coming from the middle or low social classes. The adenopathies have been the most reported physical signs (93 %). 82 % of the subject during the diagnosis were at the IIIth or IVth stage of the classification of Ann-Arbor and 76 % presented a NHML of high or intermediate malignancy.

The polychemotherapy allowed obtaining as an initial answer a complete and partial remission in 30 and 50 % of the case respectively. The survival was on average of 28,5 month and only concerned 18 % of the subject. However there have been 44 % of death attributed to the evolution of the disease.

From all the factors studied (sex, clinical evolution signs, extension stages, grade of malignancy, the protocol) old age and the low socio-economic level have influenced in a disparaging way the prognostic. It is true that there is a predominance of NHML with regard to the old subjects and the older the patient, the more aggressive is the NHML.

The socio-economic level played unfavourably on the precociousness of the diagnosis and the start of the chemotherapy turned into a poor observance and compliance of the treatment.

Key words : NHML non Burkitt, prognostic, Abidjan.

* Laboratoire d'Hématologie - CHU de Yopougon - 21 BP 632 Abidjan 21 - Côte d'Ivoire

** Service d'Hématologie clinique - CHU de Yopougon - 21 BP 632 Abidjan - Côte d'Ivoire

Etude de quelques facteurs...

Médecine d'Afrique Noire 2001 - 48 (7)

INTRODUCTION

Les Lymphomes Malins Non Hodgkiniens (LMNH) représentent un groupe de tumeurs malignes dues à la prolifération de cellules d'origine lymphoïde et caractérisées par la grande hétérogénéité de leurs aspects cliniques et histologiques au sein desquels, certaines entités anatomo-cliniques d'évolution particulière sont bien individualisées.

Au cours de ces dernières années, les lymphomes ont suscité un intérêt grandissant en raison, des approches thérapeutiques modernes, incluant la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et plus récemment, la greffe de moelle et l'interféron Alpha qui ont permis une amélioration du pronostic dépassant celui des autres tumeurs malignes. L'objectif visé par notre étude est d'une part d'établir les profils épidémiologique et clinique des sujets porteurs de LMNH de type non Burkitt et surtout de fixer les facteurs influençant le pronostic des LMNH en Côte d'Ivoire.

PATIENTS ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur 12 ans (de 1987 à 1999) dans les services d'Hématologie Clinique du CHU de Yopougon et de Cancérologie du CHU de Treichville.

50 malades (dont 30 provenant du CHU de Yopougon et 20 malades du CHU de Treichville) atteints de LMNH non Burkitt dont l'âge varie de 13 à 70 ans, tous sexes confondus, ont été colligés dans les services précédemment cités selon les critères suivants : ont été inclus dans notre étude les malades présentant un dossier dans lequel le diagnostic anatomo-pathologique de LMNH ayant bénéficié d'un protocole thérapeutique codifié et ayant fait l'objet d'un suivi régulier au long cours.

Ont été exclus, les patients présentant un diagnostic douteux, ou décédés avant l'instauration d'un traitement ou n'ayant reçu aucune cure.

La méthodologie s'est basée sur l'interrogatoire, l'examen clinique et les méthodes paracliniques ont d'autre part permis d'établir les bilans d'extension et d'évolutivité biologique.

RESULTATS

Au plan épidémiologique (Tableau I)

Tableau I : Caractéristiques épidémiologiques de la population

Caractères épidémiologiques	N	%
Age		
[0 - 20[5	10
[20 - 30[15	30
[30 - 40[7	14
[40 - 50[10	20
[50	13	26
Sexe		
Masculin	30	60
Féminin	20	40
Conditions socio-économiques		
Classe moyenne	26	51
Classe basse	25	49

Concernant les données cliniques (Tableau II)

Tableau II : Répartition en fonction des caractéristiques cliniques

Caractères cliniques	N	%
Signes physiques		
Adénopathie	42	93,3
Hépatomégalie	12	26,7
Splénomégalie	19	42,2
Amaigrissement	25	55,6
Fièvre	24	53,3
Sueur	12	26,7
Nb de site ganglionnaire		
< 2	14,3	28,6
> 2	35,7	71,4
Localisation tumorale		
Extra-ganglionnaire	18	36
Ganglionnaire	32	64
Signes d'évolutivité clinique		
Stade A	10	20
Stade B (1)	40	80
Stade d'extension		
Stade I	4	8
Stade II	5	10
Stade III	16	32
Stade IV	25	50
Grade de malignité		
Faible	12	24
Intermédiaire	21	42
Haut	17	34

(1) Présence au moins d'un des signes suivants : amaigrissement, fièvre, sueur nocturne.

Etude de quelques facteurs...

Médecine d'Afrique Noire 2001 - 48 (7)

A propos des effets du traitement (Tableau III)

Tableau III : Effets du traitement

Facteurs	N	%
Protocoles utilisés		
COP (1)	14	27,5
CHOP (2)	18	35,3
CHOP Bléo.	8	15,7
Autres (3)	10	21,5
Réponse thérapeutique initiale		
Rémission complète	15	30
Rémission partielle	25	50
Echec	10	20
Evolution du traitement		
Survivants	9	18
Décédés	22	44
Perdus de vue	14	28
Guéris	5	10

(1) Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone dans les LMNH de faible grade de malignité.

(2) Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisone avec ou sans Bléomycine dans les LMNH agressifs ou en cas d'échec du COP dans les LMNH indolents.

(3) Association avec Méthotrexate, Interféron alpha.

DISCUSSION

L'âge médian de nos patients est de 37 ans (Tableau I). Nos résultats sont corroborés par les données de la littérature africaine (1, 2). Cependant les LMNH étaient plus fréquents chez les sujets âgés en Europe (3, 4). Ce rajeunissement des patients atteints de LMNH pourrait s'expliquer par l'immuno-dépression secondaire à l'infection par le VIH fréquemment rencontrées dans le pays (5, 6). L'âge a été un des facteurs influençant le plus le pronostic (Tableau IV). Les résultats obtenus au cours de notre étude sont corroborés par la plupart des données de la littérature à notre disposition.

En effet, GISELBRECHT (7) a trouvé que le pronostic chez les malades âgés de plus de 60 ans était moins bon que celui des malades plus jeunes. L'âge avancé a constitué un facteur limitant le choix d'une chimiothérapie intensive (4).

Concernant les facteurs influençant la survie (Tableau IV)

Tableau IV : Facteurs influençant la survie et le pronostic

Facteurs	Survie (mois)	P
Age		
[0 - 20[48	
[20 - 30[44,3	
[30 - 40[38,3	0,005
[40 - 50[21,4	
[50	4	
Sexe		
Masculin	26,4	0,82
Féminin	33	
Niveau socio-économique		
Bas	14,2	0,004
Moyen	37,44	
Signes d'évolutivité clinique		
A	7,5	0,38
B	27,43	
Stade d'extension		
Stade I	46	0,215
Stade II	56	
Stade III	9	
Stade IV	24,3	
Grade de malignité (1)		
Faible	34,2	0,32
Intermédiaire	15,8	
Haut	35,55	
Principaux protocoles		
COP	30	
CHOP	27,1	0,566
CHOP Bléo.	21,25	

Survie min = 1 mois, max = 118 mois (10 ans), moyenne = 28,5 mois
(1) Classification Ann Arbor.

Il n'a pas été noté de sujets de niveau socio-économique élevé. Cette observation s'explique par le site géographique de notre étude. Les hôpitaux publics sont largement fréquentés par les populations de condition socio-économique modeste (Tableau I). Les résultats

Etude de quelques facteurs...

Médecine d'Afrique Noire 2001 - 48 (7)

étaient meilleurs dans la classe sociale moyenne que dans la classe basse. Cette différence était statistiquement significative (Tableau IV).

Le niveau socio-économique bas constitue donc un facteur pronostic péjoratif parce qu'il a une répercussion sur l'obtention de la rémission complète. L'un des principaux facteurs pronostics décrits dans la littérature était dans l'obtention d'une rémission complète (3, 4). Dans la classe sociale moyenne, les pronostics étaient plus favorables que dans la classe sociale basse. En effet, nous avons retrouvé une rémission complète de 54,2 % dans la classe moyenne et une durée de vie moyenne de 38 mois, contrairement à la classe sociale basse où l'on note un taux de rémission complète de 4,2 % et une durée moyenne de vie de 14,20 mois. Cette différence est statistiquement significative.

Ces résultats pourraient s'expliquer par le coût relativement élevé des antimitotiques qui ne sont pas accessibles à la grande majorité de nos patients démunis. Ces données ont eu plusieurs conséquences, à savoir le retard à la consultation médicale, le retard dans la mise en route du traitement et la mauvaise compliance du traitement.

La plupart de nos patients appartenaient au stade B et présentaient au moins un signe d'évolutivité clinique. Le critère n'a eu aucune influence sur le pronostic (Tableaux II, IV).

Ce constat en apparence paradoxal, pourraient s'expliquer de la manière suivante :

Les patients du groupe A ne présentant aucun signe d'évolutivité clinique souffraient de lymphomes de faible malignité, pour lequel l'obtention d'une rémission complète s'est avérée difficile. Il s'agissait de lymphome d'emblée généralisé avec une évolution silencieuse et longtemps asymptomatique.

Le stade évolutif au moment du diagnostic était dominé par les stades III et IV de la classification de Ann-Arbor (Tableau II) contrairement aux pays occidentaux où sont retrouvés essentiellement les stades I et II (3, 8). Les stades précoces I et II ont enregistré des durées moyennes de survie beaucoup plus élevées que pour les stades avancés (Tableau IV). Ces résultats étaient d'une manière générale conforme aux données de la littérature selon lesquelles les meilleurs résultats s'obtenaient dans

les stades précoces. Le bon pronostic d'un lymphome serait corrélé à la précocité du diagnostic (4, 9).

En ce qui concerne la réponse initiale au traitement, nos résultats avec 30 % de rémission complète et 50 % de rémission partielle (Tableau III) sont en deçà des données de la littérature occidentale où les taux de rémission complète selon les études varient de 60 à 80 % (8, 10). En effet, les protocoles utilisés par la plupart des auteurs sont des protocoles intensifs de deuxième et de troisième génération et qui permettent tout en obtenant une rémission complète de minimiser les rechutes, et les conséquences de cette chimiothérapie alourdie telles que l'aplasie chimio-induite, les complications métaboliques et les décès iatrogènes (10, 11).

Le délai moyen de la rémission clinique a été de 6 mois. Il correspondait à la durée du traitement d'attaque à raison d'une cure par mois et témoignait de la chimiosensibilité de ces LMNH.

L'évolution globale des patients a permis de noter 44 % de décès (Tableau III). Le taux de décès était plus élevé au cours des lymphomes de haut grade de malignité et était en général lié à l'évolution de la maladie.

La survie moyenne des patients quel que soit le type de LMNH était de 28,5 mois et n'a concerné que 18 % des sujets (Tableaux III et IV). Les résultats sont inférieurs aux données de la littérature. LI et Coll. (9) ont rapporté une survie actuarielle de 68 à 75 % en 5 ans au cours des stades précoces (I et II) et de 28 à 31 % au cours des stades avancés (III, IV). KAZADI et Coll. (11) ont trouvé des résultats similaires de 89 % au cours des stades précoces et de 20 % au cours des stades avancés.

Ces faibles taux de survie observés dans notre série pourraient s'expliquer par le retard accusé par le diagnostic, le faible pouvoir d'achat pour la majorité de nos patients, enfin la longue durée du traitement avec épuisement des ressources financières des malades. Il convient également de noter que 28 % de nos patients sont perdus de vue ce qui rend parfois difficile l'évaluation de la survie réelle.

Le choix du protocole thérapeutique était fonction du type histologique et de la malignité des LMNH. Le grade de malignité et le type de protocole n'ont eu aucune influence sur la survie et le pronostic. Dans les LMNH de

Etude de quelques facteurs...

Médecine d'Afrique Noire 2001 - 48 (7)

haute et de faible malignité nous avons obtenu les mêmes survies (Tableau IV). Cette constatation, en apparence paradoxale, permet de confirmer les données de la littérature selon lesquelles les lymphomes agressifs étaient curables parce que la plupart de ces auteurs utilisaient des protocoles de poly-chimiothérapie intensive de deuxième voir troisième génération (3, 4, 7, 11).

CONCLUSION

Dans cette étude multicentrique qui s'est étendue de 1987 à 1999 nous avons essayé d'évaluer le profil, les résultats du traitement et les facteurs pronostic des sujets porteurs de LMNH de type non Burkitt en Côte d'Ivoire.

Il s'agissait en général de sujet d'âge mûr, de sexe masculin, de classe sociale basse ou moyenne, porteur de

LMNH de malignité haute ou intermédiaire de stade III et IV de la classification de Ann Arbor. Ces lymphomes étaient chimio-sensibles avec 80 % de réponse thérapeutique initiale (30 % de réponses complètes et 50 % de rémission partielle). Les 44 % de décès n'ont pas pu masquer une survie en moyenne de 28,5 mois chez 18 % des patients.

L'âge et le niveau socio-économique bas ont influencé de la manière défavorable la survie alors que le sexe, les signes d'évolutivité clinique, le stade d'extension, le grade de malignité, et le type de protocole n'ont eu aucune répercussion sur ce facteur.

Les conditions socio-économiques ont retardé le diagnostic et ont provoqué une mauvaise observance et une mauvaise compliance du traitement qui ont eu des répercussions sur la réponse thérapeutique initiale et la durée de survie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - NAPO K.G., VOVOR A., SEGBENA A.Y.
Les lymphomes non Hodgkinien au Togo : Aspects épidémiologique, anatomo-pathologique et clinico-thérapeutique.
2ème congrès de la Société Africaine d'Hématologie (SAFHEMA) Abidjan 1999, 77, abstract n°4.
- 2 - SANGARE A. et TEA D.
Aspects cliniques généraux des lymphomes malins non hodgkiniens en Côte d'Ivoire.
Ann. Univ. Abidjan 1988 ; 12 : 69-80.
- 3 - HEORNI B.
Lymphomes épidémiologie, diagnostic, évolution et pronostic, principes du traitement.
Rev. Prat (Paris) 1989 ; 22 : 1989-92.
- 4 - COIFFIER B.
Facteurs pronostiques dans les lymphomes non hodgkiniens - implications thérapeutiques.
Rev. Prat (Paris) 1993 ; 43 : 1640-3.
- 5 - RAMON R., SAWADOGO D., SYLLA, KOKO F. et al.
Haematological characteristics and HIV status of pregnant women in Abidjan, Côte d'Ivoire, 1995-96.
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1999 ; 93 : 419-422.
- 6 - LUCAS S.B., DIOMANDE M., BEAUMEL A. et al.
HIH associated lymphoma in Africa : an autopsy in Côte d'Ivoire.
J Cancer 1994 ; 59 : 20-4.
- 7 - GISSELBRECH C.
Les lymphomes agressifs.
Rev. Prat (Paris) 1993 ; 43 : 1648-53.
- 8 - LI Y, COUCKE PA.
Primary NHL of the nasal cavity.
Cancer 1998 ; 83 : 449-56.
- 9 - KAZADI BUANGA J., ALAKAZAR J.L. and VILLAMIZAR N.
LNH cervical primaire : un cas de revue de la littérature.
Rev. Fr. gynecol 1993 ; 88 : 318-20.
- 10 - DELMER A., BAUDER A., FOURMESTRAUX F., AJCHENBAUM C., DELMAS-MARSALAT B. et coll.
Traitement des lymphomes de grande malignité par chimiothérapie courte intensive de type MACOP-B.
Bull. Cancer 1993 ; 80 : 808-15.
- 11 - SAWADOGO D., MARTINEZ M.J., MERINO J., SUBIRA M.L., BRUGAROLAS A.
Characterization of peripheral blood steady-state progenitor cells preserved in liquid culture conditions with or without GM-CSF and IL2.
Revista de Medicina de la Universidad de Navarra 1996 ; 11 : 199-206.