

## ETUDE DES FACTEURS DE MORTALITE DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS : A PARTIR DE 60 CAS COLLIGES DANS LE SERVICE D'HEMATOLOGIE CLINIQUE DU CHU DE YOPOUGON A ABIDJAN.

NANHO D.C<sup>1</sup>, TOLO-DIEBKILE A<sup>2</sup>, YASSONGUI S<sup>3</sup>, KOFFI KG<sup>4</sup>, SANOGO I<sup>5</sup>.

1. Assistant Chef de Clinique
2. Maître-assistant
3. Médecin hospitalier
4. Maître de Conférence agrégé
5. Professeur Titulaire

(Service d'Hématologie Clinique, CHU Yopougon, Abidjan - Côte d'Ivoire)

**Correspondant:** Docteur NANHO Danho Clotaire  
Service d'Hématologie clinique, CHU Yopougon  
21 BP 632 Abidjan (Côte d'Ivoire)  
E-mail: clotairedanho@yahoo.fr

---

### RESUME

Les lymphomes malins non Hodgkiniens sont des hémopathies lymphoïdes caractérisées par une infiltration ganglionnaire ou extra-ganglionnaire de cellules lymphoïdes malignes monoclonales B ou T.

**Matériel et méthodes :** Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur 60 dossiers de patients atteints de LMNH concernant une période de 6 ans. Les variables étudiées ont été épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. L'étude analytique a consisté à évaluer l'influence des paramètres suscités sur la mortalité des patients.

**Résultat:** Les décès ont été estimés à 62,26% avec une prédominance masculine (sex-ratio 2,34). 53,3% des patients étaient issus de niveaux socio-économiques défavorables. L'infection au VIH (25%) et la tuberculose pulmonaire (10%) représentaient les morbidités les plus fréquemment associées au LMNH. Les LMNH de faible grade de malignité représentaient 27,66% contre 73,33% de formes intermédiaires et agressives. L'étude analytique a permis de dégager les facteurs significativement liés à la mortalité à savoir : l'âge supérieur à 50 ans ( $p = 0,043$ ), l'existence de co-infections liées au VIH et la tuberculose pulmonaire ( $p = 0,037$ ) et enfin la mauvaise compliance thérapeutique ( $p = 0,0043$ ).

**Conclusion :** Cette étude rétrospective sur 60 patients atteints de LMNH a permis de dégager les facteurs de mortalité des LMNH. Il s'agit du patient de plus de 50 ans, les co-morbidités liées à l'infection du VIH et à la tuberculose pulmonaire ainsi que la mauvaise compliance thérapeutique.

**Mots-clés :** LMNH, pronostic, décès.

### SUMMARY

*The non-Hodgkin lymphomas are characterized by blood lymphoid infiltration, lymph node or extra-nodal malignant lymphoid cell monoclonal B or T.*

**Methodology:** A retrospective study on 60 cases of patients with LNMH over a period of 5 years. The variables studied were the epidemiological, clinical and therapeutic. The analytical study was to evaluate the influence of parameters generated on the mortality of patients. Results: The deaths are estimated at 62.26% with male predominance (sex ratio 2.34). 53.3% of patients are from low socio-economic disadvantage. HIV infection (25%) and pulmonary tuberculosis (10%) represent the morbidities frequently associated with LMNH. The LNMH low-grade malignancy represent 27.66% against 73.33% for intermediate and aggressive. The analytical study identified factors derogatory mortality of patients with LNMH and is the subject of mature because 28.95% of deaths were observed in the age group of adults over 50 years ( $p = 0.043$ ), co-morbidities such as co-infection with HIV and pulmonary tuberculosis ( $p = 0.037$ ) and poor compliance of therapy ( $p = 0,0043$ ) because of the socio-economic conditions of patients.

**Conclusion:** This retrospective study on 60 patients LNMH identified factors that LNMH mortality are age over 50 years, co-morbidities related to HIV infection and pulmonary tuberculosis and poor therapeutic compliance.

**Key words:** LNMH, prognosis, death.

## INTRODUCTION

Les Lymphomes Malins Non Hodgkiniens (LMNH) sont un ensemble de maladies tumorales du tissu lymphoïde, caractérisées par la prolifération d'un clone de lymphocytes anormaux bloqués à différents stades de différenciation<sup>5,6</sup>. Ils se rencontrent à tout âge et principalement chez les personnes âgées de 50 à 70 ans. L'incidence annuelle est de 15 cas pour 100.000 habitants. Cette incidence a nettement augmenté au cours de ces dernières années du fait de la pandémie du VIH/SIDA<sup>3</sup>. L'histologie a longtemps été considérée comme un critère de choix thérapeutique des lymphomes car il permettait de les classer en lymphomes indolents ou agressifs<sup>4</sup>. De nos jours, l'avènement de nouveaux facteurs pronostiques tels que ceux de l'IPI (International Prognostic Index) dans les lymphomes B

diffus à grandes cellules et ceux du FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) permettent de mieux adapter le protocole de prise en charge thérapeutique des LMNH.

De nombreux progrès thérapeutiques ont été réalisés dans la prise en charge des lymphomes. Il s'agit de la polychimiothérapie conventionnelle associée à des anticorps monoclonaux, de la radio-immunothérapie et à l'intensification thérapeutique par autogreffe ou allogreffe de moelle osseuse. Ces nouvelles thérapeutiques ont amélioré le pronostic des patients avec une survie globale de 26% à 5 ans dans les formes agressives (IPI 4-5) mais sont responsables de 3 à 5% de décès<sup>3</sup>. En Europe, la plupart des patients meurent de leur maladie lymphomateuse ou de séquelles liés au traitement entrepris<sup>3</sup>. De quoi meurt nos patients atteints de LMNH dans notre contexte d'exercice? Il s'agira pour nous à travers cette étude rétrospective de déterminer le taux de mortalité et d'en dégager les facteurs prédictifs de mortalité des LMNH du noir africain.

## PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur 60 dossiers de patients atteints de LMNH diagnostiqués et suivis dans le service d'Hématologie Clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon (Abidjan) concernant une période de 6 ans (Janvier 2002 à Décembre 2007). Ont été inclus dans cette étude tous les patients atteints de LMNH de preuve histologique sans distinction d'âge ni de sexe et ayant bénéficié ou non d'une chimiothérapie.

Nous avons recueilli à partir d'une fiche d'enquête préalablement établie les variables

suivantes : l'âge, le sexe et le niveau socio-économique (évalué en tenant compte de la profession, du revenu mensuel, du type d'habitation, des dépenses journalières et surtout de la capacité à honorer les ordonnances médicales et les frais de séjour hospitalier). Les antécédents médicaux pathologiques rencontrés ont concerné l'infection au VIH et la tuberculose pulmonaire. Sur le plan clinique, il s'agissait d'apprécier le syndrome tumoral (adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie, autres masses abdominales) et les signes d'évolutivité clinique (sueurs nocturnes, la fièvre au long cours et l'amaigrissement de plus de 10% du poids du corps en moins de 6 mois). L'étude anatomopathologique a permis d'établir la classification internationale à usage clinique (Working Formulation) en faible, moyen et haut grade de malignité. Le bilan d'extension notamment le scanner thoraco-abdomino-pelvien et la biopsie ostéo-médullaire ont permis d'établir la classification de Ann Arbor. Les signes d'évolutivité biologique ont concerné le taux des lactico-déshydrogénase (LDH), la Bêta 2 microglobuline, le nombre de leucocytes et de plaquettes. L'IPI a été évalué en tenant compte des facteurs pronostiques usuels (Age, Stades III et IV d'Ann-Arbor, plus d'un site extra ganglionnaire, LDH, et l'IPS : Index de Performance Statut). Les protocoles thérapeutiques utilisés ont été le protocole COP (Cyclophosphamide 750mg/m<sup>2</sup> J1 en intraveineuse lente (IVL), Vincristine 1,4mg/m<sup>2</sup> J1 en IVL, Prédnisone 60mg/m<sup>2</sup> J1 à J5 per os), le protocole CHOP (COP + Adriblastine 50mg/m<sup>2</sup> J1 en IVD), et le CHOP-Bléomycine (CHOP + Bléomycine 15mg J1 et J5 en IVL). La mauvaise compliance thérapeutique était définie comme l'irrégularité de la chimiothérapie dans un délai de plus de 21 jours. Etait considéré comme décédé, le patient dont nous avons la connaissance du décès.

## Analyse des données

Les données recueillies à partir des dossiers ont été enregistrées à l'aide du logiciel de statistique Epi info 6.04b. Les données analysées ont concerné l'âge, la co-morbidité et la compliance thérapeutique à l'aide du logiciel STATVIEW 5.0. Les comparaisons ont été faites à l'aide du test d'indépendance du Khi<sup>2</sup>. Pour la valeur de p, nous avons utilisé un seuil de signification de 0,05. Le risque relatif (RR) et son intervalle de confiance (IC) ont été utilisés pour évaluer le degré de signification des différences observées.

## RESULTATS

### Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et le devenir des patients

Les caractéristiques épidémiologiques,

cliniques et le devenir des patients sont représentées dans le tableau I

**Tableau n° I** : Répartition selon les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et le devenir des patients

Variables	Effectifs (%)
<b>Tranches d'âge</b>	
20 - 29 ans	12 (20)
30 - 39 ans	13 (1,67)
40 - 49 ans	9 (15)
50 - 59 ans	12 (20)
60 - 69 ans	11 (18,33)
70 ans et plus	1 (1,67)
NP	2 (3,33)
<b>Sexe</b>	
Masculin	42 (70)
Féminin	18 (30)
<b>Niveau socio-économique</b>	
Elevé	4 (6,67)
Moyen	24 (40)
Faible	32 (53,33)
<b>Co-morbidités</b>	
Sans antécédents particuliers	39 (65)
VIH	15 (25)
Tuberculose pulmonaire	4 (10)
<b>Classification de la Working formulation</b>	
Faible grade malignité	16 (27,66)
Malignité intermédiaire	20 (33,33)
Haut grade de malignité	24 (40)
<b>Stade d'extension Ann Arbor</b>	
I et II	15 (25)
III et IV	45 (75)
<b>Classification selon IPI usuel</b>	
0 - 1	2 (3,33)
2	10 (16,66)
3	33 (55)
4 - 5	15 (25)
<b>Devenir du patient</b>	
Décédé	38 (63,33)
- Avant la chimiothérapie	5 (8,33)
- Toxicité	33 (55)
Vivant	22 (28,34)

NP : Non précisé

Les LMNH de haut grade de malignité, classés au stade III et IV de Ann-Arbor, au moins un IPI à 3 sont les plus important de notre échantillonnage.

### L'influence de l'âge sur la mortalité

L'influence de l'âge sur la mortalité des patients est représentée dans le tableau n°II

**Tableau n° II** : Analyse de l'influence de l'âge sur la mortalité des patients

Mortalité Tranche d'âge	Décès	Vivants
	Effectif (%)	Effectif (%)
20 – 29 ans	6 (15,79)	6 (27,27)
30 – 39 ans	9 (23,68)	4 (18,18)
40 – 49 ans	7 (18,42)	2 (9,09)
50 – 59 ans	11 (28,95)	1 (4,55)
60 – 69 ans	3 (7,89)	8 (36,36)
70 ans et plus	2 (5,26)	1 (4,55)

ddl=6      Khi<sup>2</sup>=12,962      p=0,0436      Significatif

L'âge a une influence statistiquement significativement sur la mortalité

L'influence de la co-morbidité sur la mortalité

L'influence de la co-morbidité sur la mortalité des patients est représentée dans le tableau III

**Tableau n° III**: Analyse de l'influence de la co-morbidité sur la mortalité des patients

Mortalité	Morbidité	Avec co-morbidité	Sans co-morbidité
		Effectif (%)	Effectif (%)
Décès		17 (80,95)	21 (53,85)
Vivant		4 (19,05)	18 (46,15)
<b>Total</b>		<b>21 (100)</b>	<b>39 (100)</b>

ddl= 1      Khi<sup>2</sup>= 4,32      p= 0,038      Significatif

La majorité de patients (80,95%) présentaient une co-morbidité infectieuse.

#### L'influence de la compliance sur la mortalité

L'influence de la compliance sur la mortalité des patients est représentée dans le tableau IV.

**Tableau n°IV** : Analyse de l'influence de la compliance thérapeutique sur la mortalité

Mortalité	Compliance	Mauvaise	Bonne
		Effectif (%)	Effectif (%)
Décès		<b>23 (88,46)</b>	<b>15 (44,11)</b>
Vivant		3 (14,29)	19 (55,88)
<b>Total</b>		<b>26 (100)</b>	<b>34 (100)</b>

ddl= 1      Khi<sup>2</sup>= 8,14      p= 0,0043      Significatif

Plus de 88,4% des patients décédés avaient une mauvaise compliance thérapeutique.

#### DISCUSSION

Les LMNH sont des hémopathies lymphoïdes caractérisées par une infiltration ganglionnaire ou extra-ganglionnaire de cellules lymphoïdes malignes, monoclonales issues soit de la lignée B ou T. Sur un total de 60 patients porteurs de

LMNH, 38 patients (63,33%) étaient décédés au cours de cette étude dont 8,33% de décès avant le traitement spécifique et 55% de décès toxiques lors des phases d'induction, de consolidation ou de rechute. Les études de Ruskone<sup>11</sup> et Barcos<sup>2</sup> montraient un taux de mortalité de 10 à

20% des cas. L'augmentation du taux de décès dans notre échantillon pourrait s'expliquer par plusieurs raisons. Il s'agit du retard à la consultation qui se traduirait cliniquement par le caractère extensif de la maladie (75% au stade III ou IV de la classification de ANN-ARBOR). Le manque de moyens financiers des patients (53.33% des malades ont un niveau socio-économique déplorable) pour s'approvisionner en antimétabolites est un frein au traitement spécifique (chimiothérapie conventionnelle) de prise en charge efficace. Enfin, il s'agit enfin du problème récurrent de la gestion de la neutropénie fébrile chimio-induite dans nos conditions d'exercice. En effet, le manque de chambre adéquate pour la réalisation de la chimiothérapie ainsi que le coût élevé des facteurs de croissance granulocytaire ont occasionné des décès par choc septique. L'âge moyen des patients de notre série était de 43 ans avec des extrêmes de 20 à 70 ans. Le pic de fréquence se situait entre 20 et 49 ans (58%). On notait une prédominance masculine avec un sex-ratio de 2,34. Considéré comme un facteur pronostic selon l'IPI, la recherche d'une influence de l'âge des patients sur la mortalité des LMNH a prouvé l'existence d'une liaison statistiquement significative entre la tranche d'âge de 50 à 59 ans et la mortalité ( $p = 0,043$ ). Ces résultats sont corroborés par Abramson et Dumontet qui ont affirmé dans leurs travaux respectifs que le taux de mortalité liée aux LMNH augmente proportionnellement avec<sup>1,7</sup>. En dehors de l'âge, 21 patients sur 60 avaient des antécédents médicaux pathologiques dont 15 cas d'infection liée au VIH (25%), 6 cas de tuberculose pulmonaire (10%). L'étude de Levine en 1992 rapportait une association Lymphome-VIH dans 3 à 5% des cas<sup>8</sup>. L'analyse des résultats ont montré que la co-morbidité notamment l'infection liée au VIH et la tuberculose pulmonaire ont constitué un facteur de mortalité de la LMNH ( $p = 0,037$ )<sup>10</sup>. Ce taux élevé de VIH dans notre étude pourrait s'expliquer d'une part par la pandémie du VIH/SIDA dans les pays du tiers monde et d'autre part par l'incidence croissante des LMNH au cours de l'infection VIH<sup>9</sup> comme maladies opportunistes. La mauvaise compliance thérapeutique avait une influence statistiquement significative sur la mortalité due aux LMNH ( $p=0,0043$ ). En effet, 85.71% des décès survenaient chez les patients indigents rendant les cures de chimiothérapies irrégulières avec altération de la confiance de plusieurs semaines voire de plusieurs mois. Cette modification de la compliance favorise des rechutes précoces et une extension tumorale fatale pour le patient.

## CONCLUSION

Au terme de cette étude rétrospective sur 60 malades porteurs de LMNH nous retenons le fort de mortalité des LMNH de l'ordre de 63,33% ainsi que les facteurs de mortalité qui sont l'âge de plus de 50 ans, la co-morbidité liée à l'infection par le VIH et la tuberculose pulmonaire et la mauvaise compliance thérapeutique. Ces résultats préliminaires montrent l'importance du diagnostic précoce mais surtout la prise en charge thérapeutique par les anticorps monoclonaux.

## REFERENCES

- 1- Delsol IG, Saafi T. et coll. Classification histopathologique, immunologique, cytogénétiques et moléculaires des lymphomes malins non Hodgkiniens. In *Encycl. Méd. chir hématologie* 1989 ; p 18.
- 2- Diomande M.I., Beugré N. J., Honde M., et coll. Lymphomes malins non hodgkiniens non Burkitt en cote d'ivoire : étude Clinicopathologique de 140 cas colligés en 15 ans (1973-1987). *Médecine d'Afrique noire* 1991 ; 38(11) :760-763
- 3- Bosly A., Coiffier B. «Groupes d'études des lymphomes de l'adulte (GELA)» : Données récentes concernant l'épidémiologie des Lymphomes non Hodgkiniens. *Path. Biol*, 1997, 45, n°6, 449-452
- 4- Coiffier B. Facteurs pronostiques des LMNH et implications thérapeutiques. *Rev Prat* 1993 ; 43(13) 1640-43
- 5- Ruskone, Fourmestrau A. Les Lymphomes gastriques : le rôle joué par Helicobacter. Ed. Masson, Paris, 1997 ; 26 (22) : p: 184-89
- 6- Barcos M. Mycosis fongoides: diagnosis and pathogenesis. *Am. J. Clin. Path.* 1993; 99: 4; p 452-58
- 7- Abramson J.H., Malka Avitzour and Peritz E. Mortality from lymphomas in Israel, 1950-71: The possible role of environmental factors. *Intern. J. Epid.* 1975, Vol.4 n°4 pp.321-329
- 8- Dumontet C. et Coiffier B. Les lymphomes non hodgkiniens agressifs. In *Encycl. Méd. Chir Hématologie* 1998, p 7.
- 9- Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1992 ; 80 : 8-20
- 10- Molina T., Oksenhendler E., Gaulard P., D'Agay M. Lymphomes non Hodgkiniens au cours de l'infection à VIH : Etude rétrospective multicentrique de 21 cas. *Press. Méd.* 1999, 19, n°36 pp 1673-1676
- 11- Lucas S B., Diomande M., Hounnoux A. et all. HIV associated lymphoma in Africa: an autopsy study in Côte d'Ivoire. *Int. J.Cancer* 1994; 59 (1): 20-24