

Académie d'Orléans - Tours
Université François - Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2014

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

PERNOT Benoit

Né le 10/02/1986 à Château-Thierry

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2014

TITRE

**Etude rétrospective sur les modes de révélation et la survie des lymphomes
diagnostiqués en Médecine Interne**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur François MAILLOT
Membres du Jury : Monsieur le Professeur Emmanuel GYAN
Monsieur le Professeur Thierry CONSTANS
Madame le Docteur Nicole FERREIRA-MALDENT

Résumé

Introduction : Les lymphomes sont des hémopathies fréquentes dont les présentations cliniques et le pronostic sont très variables. L'objectif de cette étude est de décrire le mode de révélation des lymphomes diagnostiqués dans un service de Médecine Interne et de comparer leur évolution par rapport à celle de patients adressés en Hématologie par d'autres services.

Matériel et Méthodes : Cette étude rétrospective a été réalisée sur 38 patients. Ils ont été appariés à 75 patients adressés en Hématologie. Des données démographiques, cliniques et biologiques ont été recueillies. La présentation clinique, la survie globale et la survie sans progression ont été comparées.

Résultats : Les patients de Médecine Interne avaient une maladie qui évoluait plus rapidement (3,2 mois versus 6,4 mois, $p = 0,05$). La durée d'hospitalisation était plus longue (20,9 jours versus 7,9 jours, $p = 0,00005$). Ils étaient plus fréquemment fébriles (65,8% versus 22,7%, $p = 0,00001$) et avaient un état général plus altéré. Le traitement spécifique était moins souvent de forte intensité (63,2% versus 81,3%, $p = 0,04$) et était débuté plus tôt (21,1 jours versus 36,3 jours, $p = 0,02$). La survie globale médiane de ces patients est plus courte (9 mois versus 157 mois, $p = 0,00006$), même en analyse multivariée ($p = 0,002$). Il n'y a pas de différence significative sur la survie sans progression médiane ($p = 0,07$).

Conclusion : Les lymphomes diagnostiqués en Médecine Interne semblent être des pathologies plus agressives. Ils n'ont pas de présentation clinique spécifique. Leur évolution reste souvent défavorable malgré des thérapeutiques conventionnelles.

Mots : 239

Mots-clés : Lymphome ; Médecine Interne ; Mode de révélation ; Survie globale ; Survie sans progression

Abstract

Introduction: Lymphomas are common malignancies. Their clinical presentation and prognosis are highly variable. The objective of this study is to describe the mode of revelation of lymphomas diagnosed in an Internal Medicine Department and to compare their evolution with patients who were referred to an Hematology Department by other services.

Materials and Methods: This retrospective study was performed on 38 patients. They were matched to 75 patients who were referred for Hematology. Demographic, clinical and biological data were collected. The clinical presentation, the overall survival and the progression-free survival were compared.

Results: Patients from Internal Medicine had a disease that evolved faster (3.2 months versus 6.4 months, $p = 0.05$). The hospital stay was longer (20.9 days versus 7.9 days, $p = 0.00005$). They were more often febrile (65.8% versus 22.7%, $p = 0.00001$) and their general condition was more often impaired. The specific treatment was less often intensive (63.2% versus 81.3%, $p = 0.04$) and started earlier (21.1 days versus 36.3 days, $p = 0.02$). The median overall survival of these patients is shorter (9 months versus 157 months, $p = 0.00006$), even in multivariate analysis ($p = 0.002$). There was no significant difference in median progression-free survival ($p = 0.07$).

Conclusion: The lymphomas diagnosed in an Internal Medicine Department seem to be more aggressive diseases. They have no specific clinical presentation. The evolution is often unfavorable despite conventional treatments.

Words: 217

Key words: Lymphoma; Internal medicine; Clinical presentation; Overall survival; Free-progression survival

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESSEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens - relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ – 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – Ph. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J. BARSOTTI –
 A. BENATRE – Ch. BERGER – J. BRIZON – Mme M. BROCHIER – Ph. BURDIN – L. CASTELLANI –
 J.P. FAUCHIER – B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – P. JOBARD – J.-P. LAMAGNERE – F. LAMISSE
 – J. LANSAC – J. LAUGIER – G. LELORD – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MAILLET – J. WEILL –
 Mlle C. MERCIER – E/H. METMAN – J. MOLINE – Cl. MORAIN – H. MOURAY – J.P. MUH –
 J. MURAT – Mme T. PLANIOL – Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA – Ph. ROULEAU –
 A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – M.J. HARANNE – J. THOUVENOT – B. TOUMIEUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie

	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Régis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M.	BAKHOS David	Physiologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mmes	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
MM.	BOISSINOT Éric	Physiologie
	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie ..	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

M.	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
M.	BOULAIN Thierry	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)
Mme	CRINIERE Lise	Praticien Hospitalier (<i>endocrinologie</i>)
M.	GAROT Denis	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
Mmes	MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur François Maillot, pour sa passion de la médecine interne qu'il a su faire partager, pour son accueil chaleureux dans son service et pour son soutien pendant ces 5 années d'internat ;

A Monsieur le Professeur Emmanuel Gyan, pour avoir contribué à me faire apprécier l'hématologie dans son service pendant mon externat, pour sa disponibilité et pour son aide précieuse dans la réalisation de cette thèse ;

A Monsieur le Professeur Thierry Constans, pour m'avoir fait découvrir la gériatrie pendant mon externat et pour m'avoir accueilli dans son service lors de l'internat pour m'en faire découvrir d'autres spécificités ;

A Madame le Docteur Nicole Ferreira-Maldent, pour sa gentillesse et son aide lors de mon passage dans le service de médecine interne, pour avoir eu l'idée de cette thèse et d'avoir accepté de m'accompagner pour la réaliser ;

Aux médecins qui m'ont guidé pendant mon internat et en particulier Patrick Friocourt, Charles-Emmanuel Geffroy, Marc Mennecart, Véronique Dardaine-Giraud, Marc Lamandé et Héliette Ripault-Cesbron pour m'avoir fait aimer la gériatrie. A Julie Magnant et Elisabeth Diot pour leurs connaissances sur les maladies spécifiques de la médecine interne. A Régis Piquemal, Vincent Lesire et Djamil Smati pour m'avoir réconcilié avec le diabète. A Frédérique Gauquelin pour son extrême disponibilité et son aide dans les soins palliatifs. A Donatien Mallet, Valérie Duchêne, Nolwenn Begat et Sophie Olivereau pour m'avoir initié à la psychologie dans les soins palliatifs. A Frédéric Bastides pour m'avoir fait découvrir la médecine interne et les maladies infectieuses ;

A tous les co-internes avec qui j'ai aimé travailler : Bruno, Olivier, Pauline, Adrien, Raphaël, Chrislène, Claire, Joseph, François, Marlène, Anne-Laure, Marine, Hélène-Marie, Pierre, Marie-Charlotte, Camille et tous les autres ;

Aux équipes paramédicales avec qui j'ai travaillé, et plus particulièrement, celles de Médecine Interne et d'Endocrinologie-Nutrition-Diabète, de Réanimation Médicale, de l'Ermitage et de Maladies Infectieuses sur le CHRU, ainsi que celles des Centres Hospitaliers de Blois et de Luynes ;

Aux secrétaires des différents services où je suis passé, et notamment Jocelyne en Hématologie pour le recueil des dossiers nécessaires à ce travail ;

A mes amis d'externat et d'internat qui ont fait leur chemin dans la médecine avec moi pendant toutes ces années : Nicolas, Alexandra, Venilla, Ginette, Lin et tous les autres pendant les cours ; Julien, François, Anna, Stéphane, Chloë, Lucie et Aurore pour les sous-colles et les soirées inoubliables ; Fredo, Laetitia, Anne-Laure, Edriss, Maurice, Flavien pour les révisions à la bibliothèque universitaire ;

A Arnault Duhard qui m'a permis de rêver à une autre discipline que la médecine pendant mon externat en m'enseignant l'égyptien ancien ;

A ma famille et notamment à mes parents pour leur soutien pendant ces longues études et leur aide pour le mémoire et la thèse. A mon frère Florian pour la méticulosité dont il a fait preuve dans la relecture d'une thèse pour laquelle il n'avait aucune appétence. A ma grand-mère, mon parrain, ma marraine, mes oncles et tantes.

A Stéphanie, pour m'avoir soutenu lors de la réalisation de ce travail.

Table des matières

Liste des abréviations.....	14
Introduction.....	15
Matériel et Méthodes	16
1 - Sélection des patients.....	16
2 –Recueil des données et paramètres étudiés	17
3 – Populations.....	20
4 – Analyse statistique.....	21
Résultats	21
1 – Caractéristiques des patients	22
2 – Survie globale	24
3 – Survie sans progression	26
Discussion	27
1 – Modes de révélation	28
2 – Survie globale	29
3 – Survie sans progression	30
4 – Limites.....	31
Conclusion	32
Bibliographie	33
 Tableau 1 : Caractéristiques des patients – données épidémiologiques.....	40
Tableau 2 : Caractéristiques des patients – données cliniques	41
Tableau 3 : Caractéristiques des patients – données biologiques.....	42
Tableau 4 : Pronostic des patients à 6 mois.....	43
Tableau 5 : Analyse multivariée pour la survie globale	44
 Figure 1 : Incidence des lymphomes en Médecine Interne en fonction du temps	45
Figure 2 : Courbes de survie globale suivant le service d'admission	46
Figure 3 : Courbes de survie globale en fonction du type de lymphome	47
Figure 4 : Courbes de survie globale en fonction du type de traitement	48
Figure 5 : Courbe de survie sans progression en fonction du service d’admission	49

Annexe 1 : Fiche de recueil de données.....	50
Annexe 2 : Classification Ann Arbor	51
Annexe 3 : Scores pronostiques IPI et IPS	52

Liste des abréviations

ABVD : Adriamycine – Bléomycine – Vinblastine – Dacarbazine

CEP : Cyclophosphamide – Etoposide – Prednisone

CHOP : Cyclophosphamide – Doxorubicine – Vincristine - Prednisone

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CRP : *C reactive protein*

EBV : *Ebstein-Barr Virus*

HIV : *Human Immunodeficiency Virus*

HTLV-1 : *Human T-cell Leukemia / Lymphoma Virus 1*

IMC : Indice de Masse Corporel

IPI : *International Prognostic Index*

IPS : *International Prognostic Score*

LBGC : Lymphomes B diffuse à Grandes Cellules

LDH : Lactico-DésHydrogénase

LNHNB : Lymphome Non Hodgkinien Non B à grandes cellules

MALT : *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PCT : Procalcitonine

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PNN : Poly-Nucléaires Neutrophiles

SUV : *Standardized Uptake Value*

TEP : Tomographie par Emission de Positrons

Introduction

L'altération de l'état général constitue un motif fréquent de consultation ou d'hospitalisation en Médecine Interne. Ce syndrome, même s'il n'a pas été clairement défini¹, fait référence habituellement à la présence de plusieurs signes généraux, notamment une fièvre inexpliquée. Après avoir éliminé les principales étiologies qui regroupent les causes infectieuses et les causes inflammatoires, une néoplasie est retrouvée chez certains de ces malades. Dans la littérature, il est décrit que 7 à 28% des adultes consultant pour une fièvre prolongée ont une pathologie maligne sous-jacente qui est à l'origine de ce symptôme²⁻⁴. Il est porté un diagnostic de lymphome pour plus de la moitié d'entre eux⁴.

Les lymphomes sont des proliférations tumorales lymphoïdes malignes d'étiologie inconnue. Parmi les cancers, les hémopathies et plus particulièrement les lymphomes étaient en recrudescence sur les dernières décennies. En effet, leur incidence était en augmentation de 80% entre les années 1970 et le début des années 1990, jusqu'à 18,5 nouveaux cas pour 100 000 habitants⁵, sans raison évidente. Cette incidence a, par la suite, commencé à légèrement diminuer, du fait de la réduction du nombre de nouveaux cas de syndromes d'immunodéficience acquise liés au *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Plusieurs facteurs déclenchants ont pu être mis en évidence, notamment l'exposition à des pesticides⁶, ou des infections virales, telles que les infections à *Ebstein-Barr Virus* (EBV) ou à *Human T-cell Leukemia / Lymphoma Virus 1* (HTLV-1)⁷. Le diagnostic définitif nécessite une preuve histologique. La classification actuelle individualise la maladie de Hodgkin, impliquant les cellules de Reed-Sternberg. Celles-ci se caractérisent par leur grande taille, un aspect polynucléé et la basophilie importante du nucléole⁸. Parmi les autres formes, dites non-hodgkiniennes, l'origine des cellules tumorales et l'expression d'antigènes spécifiques permet de différencier les tumeurs lymphoïdes B des tumeurs lymphoïdes T (et plus rarement NK)⁹.

La diversité des lymphomes repose également sur des présentations cliniques différentes. La maladie de Hodgkin est de siège ganglionnaire⁸, alors que les lymphomes non hodgkiniens peuvent être ubiquitaires. Dans certains cas, ils ne peuvent même affecter que des organes extra-ganglionnaires⁹. Classiquement, les éléments cliniques communs qui permettent de suspecter le diagnostic sont une association de signes généraux, tels qu'une asthénie intense, un amaigrissement, une anorexie et/ou une fièvre. Régulièrement, l'examen

clinique met en évidence des signes reflétant la prolifération tumorale, telles que des adénopathies périphériques ou une hépatosplénomégalie. Parfois, la tumeur primitive est de siège inhabituel. Des signes bien moins spécifiques sont alors au premier plan, parmi lesquels des céphalées ou des signes de localisation neurologique pour un lymphome cérébral, une obstruction nasale pour un lymphome de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL) ou des troubles digestifs pour un lymphome du grêle⁹. L'expression clinique de cette maladie est donc très variée, occultant parfois les signes cardinaux. Ainsi, il est courant d'être amené à voir en consultation ou en hospitalisation en Médecine Interne des patients adressés pour une symptomatologie aspécifique, pour laquelle les explorations conduisent finalement au diagnostic de lymphome.

Dans la littérature, l'histoire naturelle des lymphomes diagnostiqués en Médecine Interne n'a jamais été décrite. Ainsi, la durée d'évolution entre les premiers symptômes et le diagnostic histologique, ainsi que leur pronostic, n'ont jamais été comparés à ceux des patients adressés par les autres services en Hématologie, et pour lesquels la présentation clinique est plus classique.

L'objectif de ce travail est de décrire le mode de révélation des lymphomes diagnostiqués en Médecine Interne en le comparant à celui des patients adressés en Hématologie. Le pronostic des patients de ces deux groupes sera également comparé, en termes de survie globale et de survie sans progression.

Matériel et Méthodes

1 - Sélection des patients

Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective et à caractère non-interventionnel, réalisée sur des patients adressés au Centre Régional Hospitalo-Universitaire (CHRU) de Tours (Indre-et-Loire – France). Les patients étudiés en Médecine Interne étaient adressés soit en consultation, soit pour une hospitalisation dans les services de Médecine Interne 1 et de Médecine Interne 2, d'Hospitalisation de Jour de Médecine-Pneumologie et d'Hospitalisation de Semaine de Médecine – Endocrinologie – Nutrition – Diabétologie du

CHRU de Tours. Ceux d'Hématologie étaient adressés dans les services d'Hématologie Thérapie Cellulaire et d'Hospitalisation de Jour d'Hématologie du CHRU de Tours.

Pour les patients inclus en Médecine Interne, un diagnostic primitif de lymphome avait été porté au cours de leur séjour ou quelques semaines auparavant, et aucun traitement n'avait été débuté précédemment. La sélection des patients était réalisée via le codage du *Programme de médicalisation des systèmes d'information* (PMSI) des lymphomes pour tous les séjours qui avaient eu lieu entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 juillet 2013. Étaient exclus les patients qui avaient été hospitalisés ou qui avaient consulté pour une symptomatologie en rapport avec la rechute d'un lymphome déjà connu et traité.

En parallèle, les patients d'Hématologie étaient adressés pour la prise en charge thérapeutique d'un lymphome diagnostiqué au cours de l'hospitalisation dans un autre service. Parmi eux, quelques-uns étaient suivis pour des pathologies plus rares (lymphomes T systémiques, lymphomes du manteau de forme blastoïde), et pour lesquels la date de diagnostic pouvait être antérieure à 2008 (au plus tôt en 2000). L'identification de ces patients était réalisée à partir d'une base de données de tous les comptes rendus d'hospitalisation ou de consultation du service, au moyen de mots-clefs (par exemple « diffus » pour les lymphomes B diffus à grandes cellules, « Hodgkin » pour les lymphomes de Hodgkin, « manteau » pour les lymphomes du manteau, etc.).

Pour tous les patients, la prise en charge thérapeutique était proposée par les hématologues du CHRU de Tours. Cette décision résultait soit d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, soit d'un avis consultatif sans concertation dans certaines circonstances, notamment une altération majeure de l'état général qui n'était pas compatible avec l'administration de chimiothérapies lourdes.

2 - Recueil des données et paramètres étudiés

Les données suivantes étaient recueillies dans le dossier médical pour chaque patient, sous une forme standardisée (Annexe 1).

Les éléments épidémiologiques comprenaient : la date de naissance, le sexe, le jour de consultation ou le premier jour d'hospitalisation, la date du diagnostic histologique, la date d'apparition des premiers symptômes estimée par le patient, la durée totale de l'hospitalisation au diagnostic tous services confondus (à l'exception des services de Soins de Suite et de Réadaptation). Une consultation ou une hospitalisation de jour étaient comptabilisées comme une journée d'hospitalisation. Le mode d'admission du patient était précisé : via le service des Urgences du CHRU de Tours, via la Réanimation Médicale du CHRU de Tours, via un autre service intra-hospitalier du CHRU de Tours, via un service issu d'un hôpital périphérique, ou adressé directement par le médecin traitant. Enfin, le nombre de médicaments prescrits sur l'ordonnance des patients à l'admission était comptabilisé, ainsi que la présence éventuelle d'un antécédent personnel de néoplasie. Le score de comorbidités de Charlson était calculé¹⁰.

Les patients étaient adressés pour divers motifs de consultation ou d'hospitalisation qui avaient été répartis en 6 classes : une altération de l'état général, une organomégalie, une douleur quel qu'en soit le site, une fièvre, des perturbations du bilan biologique ou d'autres causes (signes subjectifs et/ou objectifs d'une atteinte d'organe, découverte fortuite au cours d'un examen histologique demandé au cours du suivi d'une autre maladie). Étaient pris en compte tous les symptômes apparus avant l'admission dans le service et précisés dans l'observation initiale.

Les signes cliniques recueillis étaient ceux présents à l'examen initial. Il était noté la présence ou l'absence de signes généraux en différenciant une asthénie, une anorexie, un amaigrissement, une fièvre, des sueurs nocturnes et un prurit, le *Performance status* selon le score défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le poids et l'indice de masse corporelle (IMC) selon l'index de Quételet. La présence éventuelle d'adénopathies périphériques, d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie, d'une ascite, de signes neurologiques, ORL, cardio-vasculaires, pulmonaires, digestifs, ostéo-articulaires, cutanés, d'œdèmes des membres inférieurs, d'un épanchement pleural ou de l'atteinte d'autres organes (appareil génito-urinaire, muscles, yeux, tissus mous) était relevée.

Les signes iconographiques incluaient la présence ou l'absence d'adénopathies profondes, d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie sur le bilan d'extension établi par

un scanner et/ou une tomographie par émission de positrons couplée au scanner (TEP-scanner). Dans les cas où un TEP-scanner était réalisé au diagnostic sur le CHRU, la valeur de *Standardized Uptake Value* maximale (SUV-max) des lésions tumorales était consignée.

Les valeurs biologiques suivantes étaient recueillies : hémoglobinémie, numération des plaquettes, des leucocytes, des polynucléaires neutrophiles (PNN), des lymphocytes et des monocytes. Les taux de lactico-déshydrogénase (LDH), de bêta-2-microglobuline, de *C reactive protein* (CRP), de procalcitonine (PCT), d'albumine et de ferritine sériques ont été colligés, de même que la présence éventuelle d'autres anomalies biologiques (hypogammaglobulinémie, pic monoclonal, cytolysé définie par au moins une valeur dépassant la norme supérieure des transaminases, cholestase définie par au moins une valeur dépassant la norme supérieure des phosphatases alcalines ou des gamma-glutamyl-transférases, autres anomalies biologiques notamment les hyponatrémies). Le ratio lymphocytes / monocytes a été calculé pour tous les patients. Les ratios PNN / lymphocytes et PNN / (leucocytes – PNN) ont été calculés seulement pour les patients atteints de lymphome B à grandes cellules (LBGC).

Sur le plan histologique, le type de lymphome, et, dans le cas des LBGC, la valeur du MIB-1 ou du Ki-67, qui est le reflet de l'activité mitotique et donc de l'agressivité de la maladie¹¹, avaient été précisés. Un faible effectif parmi les lymphomes T, les lymphomes de la zone marginale et les lymphomes du manteau avait justifié le regroupement de ces patients dans la catégorie « lymphome non hodgkinien, non B diffus à grandes cellules » (LNHNB). Le stade d'évolution a été déterminé suivant la classification d'Ann Arbor¹² (Annexe 2). Les lymphomes de bas grade rassemblaient les stades I et II, ceux de haut grade les stades III et IV.

Le score pronostique a été calculé selon la classification en vigueur pour les différents types de lymphome : l'*International Prognostic Score (IPS)* d'Hasenclever intégrant l'âge, le sexe, l'albuminémie, l'hémoglobinémie, la leucocytose, la lymphocytose et le stade Ann Arbor pour les maladies de Hodgkin¹³ ; l'*International Prognostic Index (IPI)* intégrant l'âge, le stade Ann Arbor, le nombre de localisation extra-nodulaires, le *Performance status* et le taux de LDH pour les autres lymphomes non folliculaires¹⁴ (Annexe 3).

La mise en place d'une corticothérapie ou du premier cycle d'un traitement spécifique éventuel a été notée, de même que leurs dates d'introduction respectives le cas échéant. Ces traitements ont été classés selon leur potentiel agressif sur la maladie, à savoir ceux de faible intensité (traitements oraux de type Cyclophosphamide – Etoposide – Prednisone, autrement appelé CEP, Chloraminophène) et les thérapeutiques standards : les essais cliniques, la chimiothérapie de type Adriamycine – Bléomycine – Vinblastine – Dacarbazine ou ABVD pour les lymphomes hodgkiniens et le Cyclophosphamide – Doxorubicine – Vincristine – Prednisone ou CHOP pour les LBGC. Les délais de mise en œuvre de la corticothérapie et du traitement spécifique étaient définis à partir de la date de diagnostic.

Le statut pronostique à 6 mois de suivi était relevé dans le dossier médical de chaque patient, en distinguant une rémission complète ou partielle, une rechute, une stabilité de la maladie et un décès. La date et la cause d'un éventuel décès étaient également indiquées. La date des dernières nouvelles était recueillie, par l'intermédiaire du dossier médical des patients au CHRU ou via le médecin traitant. Les durées de survie sans décès et de survie sans progression étaient calculées à partir de la date de début de traitement, quand elle était disponible, ou à partir de la date de diagnostic le cas échéant.

3 - Populations

Un appariement 2:1 a été réalisé sur les patients inclus en Médecine Interne, à la fois sur l'âge, sur le type de lymphome et sur le stade Ann Arbor. Au total, les patients ont été séparés en deux groupes : ceux adressés dans les services de Médecine Interne (Médecine Interne 1, Médecine Interne 2 et Hospitalisation de Jour de Médecine-Pneumologie) et ceux adressés en Hématologie (Hématologie Thérapie Cellulaire et Hospitalisation de Jour d'Hématologie). Dans ce second groupe, les 2 premiers patients correspondant aux critères éligibles d'âge, de type de lymphome et de stade Ann Arbor ont été retenus. Un des patients ayant un lymphome d'incidence faible (lymphome T de phénotype alpha-bêta) n'a pu être apparié qu'avec un seul autre, à défaut d'autre cas existant.

4 - Analyse statistique

Les deux populations ont été comparées sur les différents paramètres mesurés. Les comparaisons de proportions ont été calculées via le test exact de Fisher pour cause de petits effectifs. Les comparaisons de moyennes ont été déterminées via le test t de Student et les corrélations selon le modèle de Pearson. Les courbes de survie globale et de survie sans progression ont été réalisées avec la méthode de Kaplan-Meier via le logiciel IBM SPSS Statistics® version 20.0, et les comparaisons de courbes de survie avec le test du Log Rank. Une analyse multivariée a été menée selon le modèle de Cox, en prenant en compte tous les paramètres mesurés qui avaient un seuil de significativité inférieur à 10%. Enfin, une régression logistique binaire a été effectuée pour déterminer les facteurs associés de manière indépendante aux patients du groupe Médecine Interne. Le seuil de significativité a été défini arbitrairement à 5%.

Résultats

Le codage PMSI avait permis d'identifier 42 patients avec un diagnostic initial de lymphome dans les services de Médecine Interne entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 juillet 2013. Mais 4 patients n'ont pu être soumis à l'appariement et ont donc été exclus de l'étude : pour 3 d'entre eux, les dossiers médicaux ne disposaient pas des données suffisantes pour déterminer le type de lymphome, et le dernier avait un lymphome qui n'était pas pris en charge en Hématologie mais en Dermatologie (lymphome T épidermotrope isolé). L'absence de réalisation de biopsie était à l'origine des données manquantes (seul un examen cytologique provenant d'une ponction ganglionnaire avait permis de faire suspecter le diagnostic de lymphome). Les données pronostiques n'ont pas été recueillies pour ces patients. Finalement, les 38 patients de Médecine Interne ont été appariés avec 75 patients d'Hématologie.

L'incidence annuelle moyenne des diagnostics de lymphomes portés en Médecine Interne était de 6,8 patients/an. Une discrète augmentation d'incidence entre 2008 et 2013 a été constatée, mais celle-ci restait non significative ($p = 0,73$) (Figure 1). Un seul lymphome a été diagnostiqué sur les 7 premiers mois de 2013.

1 - Caractéristiques des patients

Les LNHNB dans le groupe Médecine Interne étaient assez hétérogènes : trois lymphomes de la zone marginale, un lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) digestif, un lymphome du manteau variant blastoïde, un lymphome lymphocytaire, deux lymphomes T angio-immunoblastiques, un lymphome T anaplasique, un lymphome T périphérique, un lymphome T lymphoblastique et un lymphome T de phénotype alpha-bêta (soit au total 15,8% de lymphomes T).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur le sexe, l'âge, le type de lymphome, le stade Ann Arbor et le score pronostique (Tableau 1). En Médecine Interne, 44,7% des patients avaient plus de 70 ans. Le délai entre la date d'apparition des premiers symptômes et la date du diagnostic histologique était 2 fois plus court en Médecine Interne (3,2 mois versus 6,4 mois, $p = 0,05$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour les différents motifs d'hospitalisation. Les patients traités par plus de 5 médicaments avant la première hospitalisation ou consultation étaient 2,1 fois plus nombreux en Médecine Interne qu'en Hématologie (44,7% versus 21,3%, $p = 0,02$). L'âge et le nombre de médicaments étaient corrélés sur la population totale de l'étude ($R^2 = 0,159$, $p < 0,0001$). Néanmoins, il n'y avait pas de différence significative sur le score de comorbidités de Charlson.

Le mode d'entrée dans les services était significativement différent dans les deux groupes, notamment pour le nombre de patients adressés par le Service des Urgences (55,1% en Médecine Interne versus 0% en Hématologie, $p < 0,00001$), par un autre service du CHRU (10,5% versus 52,0%, $p = 0,00001$) et par un autre hôpital (2,6% versus 17,3%, $p = 0,03$). Le nombre de patients adressés par leur médecin traitant ou le service de Réanimation était comparable dans les deux groupes. En Médecine Interne, 88,2% des patients de plus de 70 ans étaient adressés par le service des Urgences. La durée d'hospitalisation était 2,6 fois plus longue dans ce service (20,9 jours versus 7,9 jours, $p = 0,00005$), mais aucun patient n'était adressé en consultation en Médecine Interne contre 28 en Hématologie ($p < 0,00001$).

Sur le plan clinique, il n'y avait pas de différence significative sur les données anthropométriques (poids, IMC). La fièvre et l'asthénie étaient plus fréquemment présentes à l'examen d'entrée en Médecine Interne (respectivement 65,8% versus 22,7%, $p = 0,00001$, et 76,3% versus 56,0%, $p = 0,04$), mais il n'y avait pas de différence significative pour les autres signes généraux et pour les manifestations cliniques en rapport avec une atteinte d'organe (Tableau 2). Des anomalies scannographiques étaient mises en évidence plus régulièrement en Médecine Interne : une hépatomégalie (39,5% versus 8,0%, $p = 0,0002$) et une splénomégalie (36,8% versus 17,3%, $p = 0,03$).

Sur le plan biologique (Tableau 3), seule la valeur absolue du nombre de plaquettes était significativement plus basse ($p = 0,03$). La PCT n'était dosée que pour 8 patients de Médecine Interne et aucun dosage n'était relevé en Hématologie ($p = 0,0001$). On notait également une tendance à des valeurs de CRP plus importantes en Médecine Interne (84,8 mg/L versus 59,2 mg/L) mais sans que cela ne soit significatif ($p = 0,13$). La ferritinémie n'était pas dosée pour 17 patients en Médecine Interne contre 52 patients en Hématologie ($p = 0,01$).

Un TEP-scanner était initialement réalisé dans 42,1% des cas en Médecine Interne et 48,0% des cas en Hématologie ($p = 0,69$). Il n'y avait pas de différence significative sur la valeur de SUV-max moyenne entre les 2 groupes (10,8 versus 12,9, $p = 0,34$).

Il était observé 1,7 fois plus d'atteintes hépatiques en Médecine Interne (26,3% versus 8,0%, $p = 0,02$). Il n'y avait pas de différence significative pour les autres localisations de même que pour le nombre de localisations extra-ganglionnaires.

Sur la population globale de l'étude, 89,5% des patients avaient eu un traitement spécifique en Médecine Interne contre 97,3% en Hématologie ($p = 0,18$), alors qu'au-delà de 70 ans, ils étaient 76,4% contre 96,4% ($p = 0,06$). La mise en œuvre d'un protocole thérapeutique standard était moins fréquente en Médecine Interne (63,2% versus 81,3% en Hématologie, $p = 0,04$) et plus précoce (21,1 jours versus 36,3 jours en Hématologie, $p = 0,02$). Le délai d'introduction de la corticothérapie semblait également être plus précoce en Médecine Interne (10,7 jours versus 46,5 jours en Hématologie), mais de manière non significative ($p = 0,17$).

A 6 mois, il y avait 3,7 fois plus de décès en Médecine Interne ($p = 0,0009$) (Tableau 4). Les patients d'Hématologie étaient 2,1 fois plus souvent en rémission complète ou partielle ($p = 0,00007$).

En régression logistique, une fièvre, une atteinte cutanée et une durée d'hospitalisation dépassant les 8 jours étaient plus fréquemment retrouvées chez les patients de Médecine Interne de manière significative (p respectivement à 0,002, à 0,004 et à 0,00004).

2 - Survie globale

La survie globale médiane était significativement plus faible chez les patients de Médecine Interne ($p = 0,00006$) (Figure 2) : elle était en effet de 9 mois dans ce groupe contre 157 mois en Hématologie. Elle restait significative ($p = 0,002$) après ajustement sur la moyenne des facteurs suivants : l'âge, le type de lymphome, le score pronostique, le nombre d'atteintes d'organe, le *Performance status*, le score de Charlson, la durée d'hospitalisation, l'albuminémie, le nombre de monocytes, le type et le délai de mise en œuvre du traitement spécifique ainsi que la présence éventuelle d'une atteinte hépatique ou médullaire.

En analyse univariée, les facteurs pronostiques péjoratifs qui ont été mis en évidence dans la population totale de l'étude étaient un âge de plus de 70 ans ($p < 0,00001$), un score pronostique (IPI ou IPS) supérieur ou égal à 3 ($p = 0,005$), une atteinte de plus de deux organes extra-nodulaires ($p = 0,007$), un *Performance status* supérieur à égal à 2 ($p = 0,007$), une durée d'hospitalisation initiale supérieure à 8 jours ($p = 0,001$) et un score de Charlson supérieur à 7 ($p = 0,00002$). Les patients qui avaient une maladie de Hodgkin avaient une meilleure survie globale médiane ($p = 0,03$) que ceux suivis pour un autre type de lymphome (Figure 3). Les seules anomalies biologiques associées à une survie globale médiane brève étaient l'hypoalbuminémie inférieure à 35 g/L ($p = 0,001$), la bêta-2-microglobulinémie qui dépassait 2,5 mg/L ($p = 0,001$) et une monocytose supérieure à 1 G/L ($p = 0,002$). Une valeur de SUV-max supérieure à 17 n'était pas associée à un pronostic défavorable ($p = 0,74$). Enfin, les patients traités de manière non agressive survivaient moins longtemps ($p < 0,00001$) (Figure 4). La différence restait significative après ajustement sur la moyenne des autres facteurs

précédemment cités. La même évolution défavorable était constatée en cas de traitement débuté précocement, dans les 21 jours suivant le diagnostic ($p = 0,004$).

Dans le sous-groupe des LBGC, un ratio PNN / lymphocytes supérieur à 3,5, un ratio PNN / (leucocytes – PNN) supérieur ou égal à 4, ainsi qu'une valeur de MIB-1 supérieure ou égale à 85% n'étaient pas associés à une moindre survie globale (respectivement p à 0,62, à 0,52 et à 0,14)¹⁵⁻¹⁷.

En analyse multivariée, les 7 facteurs qui étaient associés de manière significative à une plus mauvaise survie globale médiane étaient l'admission initiale en Médecine Interne, l'âge supérieur à 70 ans, la monocytose supérieure à 1 G/L, une atteinte médullaire ou hépatique, un traitement non standard et un délai de mise en œuvre des thérapeutiques inférieur à 28 jours (Tableau 5). En analysant selon le modèle de Cox, l'admission en Médecine Interne avec les facteurs pronostiques connus (score pronostique, monocytose, rapport lymphocytes / monocytes, bêta-2-microglobulinémie, MIB-1), celle-ci reste associée à une diminution de la survie globale médiane de manière indépendante ($p = 0,001$).

Les causes de décès étaient une évolution de l'hémopathie (13 patients en Médecine Interne contre 13 en Hématologie, $p = 0,59$), une complication infectieuse à type de sepsis sévère ou de choc septique (7 patients contre 2, $p = 0,06$), une autre étiologie (1 patient contre 4, $p = 0,37$) ou une origine non déterminée (3 patients contre 11, $p = 0,06$). Les autres causes comprenaient un glioblastome en Médecine Interne, l'évolution d'un cancer prostatique pour 2 patients, une myélodysplasie secondaire au traitement du lymphome et une mort subite d'origine cardiovasculaire en Hématologie.

Dans le groupe Médecine Interne, la présence d'adénopathies périphériques était associée à une moins bonne survie globale médiane en analyse multivariée avec un odds ratio à 1,90 (intervalle de confiance compris entre 1,13 et 3,17, $p = 0,02$). Un facteur de meilleur pronostic était la mise en place d'un traitement conventionnel avec un odds ratio à 0,50 (intervalle de confiance compris entre 0,26 et 0,97, $p = 0,04$).

3 - Survie sans progression

La survie sans progression médiane n'était pas significativement différente dans les 2 groupes ($p = 0,07$) (Figure 5). Par contre, le 25^e quantile de survie était à 3,8 mois en Médecine Interne contre 15,5 mois en Hématologie. Il n'y avait toujours pas de différence significative après ajustement sur la moyenne des facteurs suivants : l'âge, un passage éventuel en Réanimation, la présence d'une hépatomégalie clinique, d'une splénomégalie clinique ou scannographique, d'une asthénie, d'une atteinte hépatique, d'un antécédent personnel de néoplasie, le type de traitement, le score de Charlson et le nombre d'atteintes d'organe.

En analyse univariée sur la population globale, les facteurs suivants étaient associés à une survie sans progression médiane plus médiocre : l'âge supérieur à 70 ans ($p = 0,03$), une durée d'hospitalisation inférieure à 8 jours ($p = 0,04$), la présence d'une splénomégalie clinique ($p = 0,01$), d'une asthénie ($p = 0,01$) et d'un nombre d'atteintes d'organe supérieur à 2 ($p = 0,05$). En analyse multivariée, seules la présence d'une asthénie (odds ratio à 1,68 avec un intervalle de confiance compris entre 1,15 et 2,47, $p = 0,008$) et la réalisation d'un traitement de faible intensité (odds ratio à 2,71 avec un intervalle de confiance compris entre 1,21 et 6,07, $p = 0,02$) restaient significativement associées à la survenue de rechutes. Enfin, une valeur de SUV-max supérieure à 17 n'était pas associée à ce risque ($p = 0,40$).

Les patients qui avaient rechuté en Médecine Interne avaient un LBGC pour 5 d'entre eux (soit 27,8% des LBGC), un LNHNB pour 5 autres (soit 41,7% des LNHNB) et une maladie de Hodgkin pour les 2 autres (soit 25,0% des lymphomes hodgkiniens). 58,3% de ces patients avaient moins de 70 ans et 83,3% un stade Ann Arbor supérieur ou égal à III.

Dans le groupe Médecine Interne, les facteurs associés à une moins bonne survie sans progression médiane étaient la présence de signes neurologiques à l'admission, avec un odds ratio à 2,76 (intervalle de confiance compris entre 1,28 et 5,95 ; $p = 0,01$), un antécédent de pathologie néoplasique, avec un odds ratio à 5,51 (intervalle de confiance compris entre 1,19 et 25,46 ; $p = 0,03$) et une monocytopénie inférieure à 0,2 G/L, avec un odds ratio à 6,33 (intervalle de confiance compris entre 1,90 et 21,08 ; $p = 0,003$).

Discussion

L'incidence annuelle du nombre de lymphomes est en légère augmentation durant la période de notre étude. Ces dernières années, des études épidémiologiques montraient qu'elle était plutôt en diminution¹⁸, en dehors de la population la plus âgée. Il se trouve que la population de notre étude est plutôt vieillissante avec 44,7% de patients de plus de 70 ans. Cela est expliqué par un recrutement de ces sujets qui est essentiellement issu du service des Urgences (pour 88,2% d'entre eux). De plus, l'âge est un facteur de risque connu de développer un lymphome, notamment un LBGC¹⁹. Mais le faible nombre de patients ne permet pas d'obtenir un résultat significatif qui pourrait être extrapolé à l'ensemble de la population des lymphomes diagnostiqués en Médecine Interne.

Dans notre étude, il est diagnostiqué en Médecine Interne une majorité de LBGC (47,4%), ce qui est en accord avec les études épidémiologiques sur la population générale⁹. Suivent les lymphomes de Hodgkin (21,1%), les lymphomes T (15,8%) et enfin les autres lymphomes (15,7%). La proportion de lymphomes hodgkiniens et surtout de lymphomes T dans notre population est plus importante que ce qui était précédemment décrit⁸. En effet, ils représentaient respectivement 13% et 5% de tous les lymphomes dans la population générale⁹. Ce recrutement singulier est d'abord expliqué par l'âge des patients : un pic d'incidence des maladies de Hodgkin existe après 55 ans²⁰, celui des lymphomes T anaplasiques ALK négatifs est compris entre 54 et 61 ans²¹ et les LBGC sont fréquents après 60 ans²². D'autre part, la prévalence importante des signes généraux chez ces malades expliquerait leur admission en Médecine Interne. Ainsi, dans la maladie de Hodgkin ou dans les LBGC, 33% des patients ont des signes généraux^{8,22}. Enfin, leur présentation clinique est parfois plus variée : 28 à 40 % des LBGC ont une atteinte extra-ganglionnaire^{22,23}, ce qui est également le cas pour 20% des lymphomes T anaplasiques ALK négatifs²¹.

Les patients des deux groupes sont comparables sur l'âge, le type de lymphome et le stade Ann Arbor. Mais on note toutefois une minime différence proche de la significativité en termes de scores pronostiques, qui sont en moyenne plus élevés en Médecine Interne. Dans la littérature, un score IPI supérieur ou égal à 3 au diagnostic est retrouvé dans 49% des cas de LBGC et 82% des lymphomes T périphériques²⁴, alors que dans notre étude, un score

pronostique élevé (IPI et IPS supérieurs ou égaux à 3) est retrouvé chez 81,6% des patients, tous lymphomes confondus.

1 - Modes de révélation

Il n'est pas mis en évidence de mode de révélation clinique propre à la Médecine Interne dans notre étude, notamment en ce qui concerne les symptômes orientant vers une atteinte d'organe. Cela étant, la prévalence des signes généraux est plus importante : il est retrouvé une fièvre dans 65,8% des cas et une asthénie dans 76,3% des cas. L'interprétation de cette différence pour l'asthénie reste toutefois dépendante de la manière de conduire l'interrogatoire du patient. Ainsi, l'entretien initial en Médecine Interne pourrait être plus détaillé que celui des hématologues puisque le diagnostic n'est pas encore posé. A l'inverse, la détermination du *Performance status* est plus pertinente en Hématologie du fait des implications thérapeutiques qui en découlent. Quoi qu'il en soit, la présence initiale de fièvre reste associée, d'une part, à un score pronostique plus élevé (IPI supérieur à 2 dans 64,5% des cas contre 22,2% en l'absence de fièvre), et, d'autre part, à un moins bon pronostic en terme de survie globale²⁵. Il a été mis en évidence dans cette même étude qu'il y avait 6 fois plus de décès à 1 an en cas d'hyperthermie au moment du diagnostic.

La biologie est également comparable dans les deux groupes, en dehors d'un nombre de plaquettes significativement plus bas en Médecine Interne. Ce résultat est assez surprenant, puisqu'il n'était pas observé davantage d'atteintes médullaires dans ce groupe. De plus, il semble que le syndrome inflammatoire ait tendance à être plus marqué en Médecine Interne (non significatif) et il aurait été donc légitime de s'attendre à des valeurs plus élevées de plaquettes. Il a déjà été décrit que les cytopénies étaient fréquemment associées à un mode de révélation fébrile. Ainsi, la thrombopénie est 2 fois plus fréquente chez les patients qui ont un mode de révélation fébrile de leur lymphome ($p = 0,02$), au même titre que la leucopénie ($p = 0,009$) et la lymphopénie ($p < 0,001$)²⁵. Pour autant, la présence d'une thrombopénie d'origine auto-immune n'est pas associée à une moins bonne survie globale médiane^{26,27}. Le manque de données sur la procalcitonine et la ferritine n'a pas permis de mettre en évidence de différence entre les 2 groupes. Une étude prospective permettrait d'étudier l'implication éventuelle de ces éléments sur le pronostic.

La forte prévalence d'une présentation clinique fébrile est manifestement en lien avec la plus grande fréquence des atteintes hépatiques. En effet, ce symptôme est présent chez 68,2% des patients ayant un lymphome exclusivement hépatique²⁸. Mais nous n'avons pas de lymphome avec cette seule atteinte dans notre étude.

La mise en place d'un traitement conventionnel n'avait pu être effective que dans 63,2% des cas. Cette proportion relativement faible de patients traités est très probablement à mettre en relation avec, d'une part, l'âge élevé de la population, et d'autre part, un état général insuffisant pour supporter ces thérapeutiques. Après 80 ans, le pourcentage de patients traités pour un LBGC est de 77,1%²³, et au-delà de 90 ans, il passe à 65,5% pour les lymphomes agressifs²⁹.

Dans cette étude, nous n'avons pas pu montrer de manière objective que les lymphomes diagnostiqués en Médecine Interne étaient des formes plus agressives. L'évaluation du MIB-1 était en effet comparable dans les 2 groupes pour les LBGC. De plus, le volume tumoral au diagnostic n'a pas pu être évalué puisqu'il n'était pas mesuré en routine sur les examens d'imagerie, et la valeur de SUV-max était comparable dans les 2 groupes. Dans la littérature, le volume tumoral est fortement corrélé au pronostic de la maladie de Hodgkin³⁰, au même titre que l'est la valeur de SUV-max pour les LBGC³¹. Cela étant, des arguments indirects semblent en faveur d'une agressivité accrue de ces lymphomes. Tout d'abord, l'état général à l'admission tend à être plus altéré, pour un nombre de comorbidités similaire. D'autre part, le délai d'évolution des premiers symptômes avant le diagnostic est 2 fois plus court qu'en Hématologie (3,2 mois versus 6,4 mois). Cela explique vraisemblablement la plus grande précocité de l'introduction des traitements spécifiques en Médecine Interne.

2 - Survie globale

Notre étude montre donc que la survie globale médiane en Médecine Interne est plus courte qu'en Hématologie. Le risque de décès pour cette population reste augmenté avec pourtant des scores pronostiques comparables, ce qui n'a jamais été montré auparavant à notre connaissance. La plupart des décès survient dans les 24 premiers mois.

Les facteurs associés à une survie plus courte sur la population globale de l'étude restent ceux décrits dans la littérature. On retrouve des éléments du calcul de l'IPI avec l'âge, l'atteinte de plus de 2 organes extra-nodulaires et un *Performance status* altéré¹⁴. D'autre part, des données biologiques restent prédictives d'une moins bonne survie globale médiane : la monocytose et une bêta-2-microglobulinémie élevée. La monocytose est un facteur de mauvais pronostic décrit dans les lymphomes T³², les LBGC³³ et les maladies de Hodgkin³⁴, au même titre qu'une élévation de la bêta-2-microglobulinémie³⁵⁻³⁷. L'hypo-albuminémie est également associée à un pronostic défavorable pour les lymphomes T avec une survie globale médiane inférieure à 12 mois³⁸.

En revanche, des facteurs plus récemment identifiés à savoir les ratios PNN / lymphocytes¹⁵, PNN / (leucocytes – PNN)¹⁶, lymphocytes / monocytes³⁹, l'index combiné de la valeur des lymphocytes et des monocytes⁴⁰, la ferritinémie⁴¹ et la CRP^{42,43} n'ont pas été mis en évidence dans cette étude. Il est à noter enfin qu'il n'était pas constaté de différence de survie globale médiane entre les patients non traités et les patients traités selon des thérapeutiques de faible intensité. Cette dernière donnée est assez surprenante et pourrait remettre en cause la mise en place de telles thérapeutiques si cela était confirmé dans des études à plus grande échelle. Il semblerait néanmoins peu envisageable de réaliser une étude prospective à ce sujet pour des raisons éthiques.

3 - Survie sans progression

La survie sans progression médiane en Médecine Interne n'est pas significativement différente de celle des patients d'Hématologie mais tend à être plus courte. Il semblerait que les rechutes soient plus précoces, dans les 8 mois suivant le diagnostic. Cela n'a jamais été décrit dans la littérature à notre connaissance. Au-delà de 24 mois, l'interprétation de ces données est sujette à caution du fait d'une incidence élevée de décès. Ainsi, le nombre de patients qui survivent devient trop faible pour conclure à une éventuelle différence.

A notre connaissance, l'asthénie initiale n'a jamais été décrite comme étant associée à une moins bonne survie sans progression. Par contre, la réalisation d'un traitement de plus forte intensité, comme facteur associé à un moindre risque de rechute, a été rapportée, et de manière également significative en analyse multivariée⁴⁴.

Dans le groupe Médecine Interne, la présence de signes neurologiques, d'antécédent néoplasique et d'une monocytopenie sont associés à une moins bonne survie sans progression. Une atteinte neurologique reste de moins bon pronostic avec un taux de rechute voisin de 80% à 5 ans pour les lymphomes cérébraux⁴⁵, contre environ 50% à 5 ans pour les autres LBGC²². Les deux autres facteurs de gravité mis en évidence dans notre étude n'ont jamais été décrits dans la littérature à notre connaissance. Ces éléments doivent être interprétés avec précaution du fait d'un faible effectif parmi les patients ayant rechuté. L'index pronostique du décompte absolu des lymphocytes et monocytes supérieur à 1, la monocytose et la CRP supérieure à 10 mg/L n'apparaissent pas significatifs dans notre étude^{40,46,47}.

4 - Limites

La principale limite de notre étude est le faible nombre de patients. De ce fait, toute extrapolation sur l'ensemble de la population de Médecine Interne ne paraît pas envisageable. De plus, le recueil était monocentrique et reste donc dépendant du mode de fonctionnement des services pour ce qui est de l'admission des patients. Ainsi, au CHRU de Tours, les diagnostics de lymphomes ne sont en règle générale pas posés dans les services d'Hématologie.

Par ailleurs, tous les patients de Médecine Interne pour lesquels était porté un diagnostic de lymphome n'avaient pas pu être intégrés dans cette étude, du fait de la difficulté à les apparier à des patients comparables en Hématologie.

Enfin, de nombreuses données restent manquantes, notamment en ce qui concerne les éléments biologiques et les TEP-scanners, ce qui rend l'interprétation de ces résultats assez incertaine. Ainsi, la ferritinémie et le dosage de la procalcitonine ne sont pas réalisés en pratique courante. Dans le même ordre d'idées, les données recueillies à l'interrogatoire étaient sensiblement différentes entre les 2 groupes, puisque le caractère rétrospectif de l'étude ne permettait pas de les rechercher de manière standardisée à l'entretien initial.

Conclusion

La présentation clinique des lymphomes diagnostiqués en Médecine Interne semble inclure une altération plus marquée de l'état général. Il n'est pas mis en évidence de mode de révélation incluant des symptômes d'organe spécifiques, même si une atteinte hépatique propre y est plus fréquente. Leur évolution est plus rapide, ce qui fait suspecter un potentiel agressif plus important de ces maladies. Le traitement spécifique mis en œuvre est plus fréquemment de faible intensité. La survie globale médiane est plus courte par rapport aux patients d'âge et de stade Ann Arbor équivalents pour un type de lymphome similaire. Cette association est indépendante des facteurs pronostiques classiquement décrits dans la littérature. En dépit d'un traitement mis en place précocement, l'évolution létale reste fréquente. La survie sans progression semblerait être également être plus courte, a fortiori au cours des premiers mois suivant le diagnostic. Un traitement spécifique standard reste associé à la fois à une meilleure survie globale, mais aussi à une meilleure survie sans progression.

Cela semble conforter le fait que ces lymphomes diagnostiqués en Médecine Interne soient une entité particulière. Ils nécessiteraient une attention toute particulière du fait de leur potentiel évolutif péjoratif. Une collaboration plus rapprochée entre internistes et hématologues cliniciens pourrait peut-être permettre une amélioration de leur pronostic dans les années à venir, en intervenant plus précocement dans la prise en charge thérapeutique et en identifiant des marqueurs d'évolution péjorative plus spécifiques à cette population, dont la PCT pourrait faire partie.

Bibliographie

- 1 Andrès E. « Altération de l'état général » : une terminologie non médicale, mais utile pour le grand public. *Presse Médicale* 2009; 38: 1035–6.
Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498209002000>
- 2 Carmoi T, Grateau G, Billhot M, *et al.* Les fièvres prolongées : problématique chez l'adulte jeune. *Rev Médecine Interne* 2010; 31: 838–45.
Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866310005345>
- 3 Shi X, Liu X, Zhou B, *et al.* Major causes of fever of unknown origin at Peking Union Medical College Hospital in the past 26 years. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 808–12.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23489781>
- 4 Mir T, Nabi Dhobi G, Nabi Koul A, Saleh T. Clinical profile of classical Fever of unknown origin (FUO). *Casp J Intern Med* 2014; 5: 35–9.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3894469/>
- 5 Chiu BCH, Weisenburger DD. An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003; 4: 161–8.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14715098>
- 6 Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11: 4449–527.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4025008/>
- 7 De Falco G, Rogena EA, Leoncini L. Infectious agents and lymphoma. *Semin Diagn Pathol* 2011; 28: 178–87.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4025008/>
- 8 Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85: 216–37.
Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842812001382>

- 9 Lowry L, Linch D. Non-Hodgkin's lymphoma. *Medicine (Baltimore)* 2013; 41: 282–9.
Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303913000753>
- 10 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–83.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>
- 11 Gerdes J, Dallenbach F, Lennert K, Lemke H, Stein H. Growth fractions in malignant non-Hodgkin's lymphomas (NHL) as determined in situ with the monoclonal antibody Ki-67. *Hematol Oncol* 1984; 2: 365–71.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6396192>
- 12 Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860–1.
Disponible sur : <http://cancerres.aacrjournals.org/content/31/11/1860>
- 13 Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO, *et al.* A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506–14.
Disponible sur : <https://www.readbyqxmd.com/read/9819449/a-prognostic-score-for-advanced-hodgkin-s-disease-international-prognostic-factors-project-on-advanced-hodgkin-s-disease>
- 14 A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–94.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8141877>
- 15 Porrata LF, Ristow K, Habermann T, Inwards DJ, Micallef IN, Markovic SN. Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. *Am J Hematol* 2010; 85: 896–9.
Disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.21849/abstract;jsessionid=630C71F73F0D15E385A790C068814775.f02t03>

- 16 Troppan K, Deutsch A, Gerger A, *et al.* The derived neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer* 2014; 110: 369–74.
Disponibile sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357794>

- 17 Zhou Y, Zhao Y, Bo J, Li Y-F, Ma C, Shi Y-N. [Expression and clinical significance of Ki-67 in diffuse large B cell lymphoma]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi Zhongguo Bing Li Sheng Li Xue Hui J Exp Hematol Chin Assoc Pathophysiol* 2013; 21: 1162–6.
Disponibile sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24156426>

- 18 Morton LM. Dissecting lymphoma incidence to inform epidemiologic and clinical research. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 1575–6.
Disponibile sur : <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/10428194.2013.774000>

- 19 Marchesi F, Cenfra N, Altomare L, *et al.* A retrospective study on 73 elderly patients (≥ 75 years) with aggressive B-cell non Hodgkin lymphoma: clinical significance of treatment intensity and comprehensive geriatric assessment. *J Geriatr Oncol* 2013; 4: 242–8.
Disponibile sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24070462>

- 20 Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin Lymphoma Across the Age Spectrum: Epidemiology, Therapy, and Late Effects. *Semin Radiat Oncol* 2010; 20: 30–44.
Disponibile sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105342960900068X>

- 21 Ferreri AJM, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85: 206–15.
Disponibile sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22789917>

- 22 Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 87: 146–71.
Disponibile sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23375551>

- 23 Griffiths R, Gleeson M, Knopf K, Danese M. Racial differences in treatment and survival in older patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *BMC Cancer* 2010; 10: 625.

- 24 A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89: 3909–18.

Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827>

- 25 Zhang J, Chen B, Xu X, *et al.* Clinical features of 66 lymphoma patients presenting with a fever of unknown origin. *Intern Med Tokyo Jpn* 2012; 51: 2529–36.

Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22989822>

- 26 Hauswirth AW, Skrabs C, Schützinger C, *et al.* Autoimmune thrombocytopenia in non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica* 2008; 93: 447–50.

Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287133>

- 27 Fink K, Al-Mondhiry H. Idiopathic thrombocytopenic purpura in lymphoma. *Cancer* 1976; 37: 1999–2004.

Disponible sur : [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(197604\)37:4<1999::AID-CNCR2820370451>3.0.CO;2-U/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(197604)37:4<1999::AID-CNCR2820370451>3.0.CO;2-U/abstract)

- 28 El-Sharkawi D, Ramsay A, Cwynarski K, *et al.* Clinico-pathologic characteristics of patients with hepatic lymphoma diagnosed using image-guided liver biopsy techniques. *Leuk Lymphoma* 2011; 52: 2130–4.

Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21702647>

- 29 Trebouet A, Marchand T, Lemal R, *et al.* Lymphoma occurring in patients over 90 years of age: characteristics, outcomes, and prognostic factors. A retrospective analysis of 234 cases from the LYSA. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2013; 24: 2612–8.

Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970017>

- 30 Gobbi PG. Tumor burden in Hodgkin's lymphoma: much more than the best prognostic factor. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 90: 17–23.

Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290380>

- 31 Chihara D, Oki Y, Onoda H, *et al.* High maximum standard uptake value (SUVmax) on PET scan is associated with shorter survival in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Int J Hematol* 2011; 93: 502–8.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21512731>
- 32 Bari A, Tadmor T, Sacchi S, *et al.* Monocytosis has adverse prognostic significance and impacts survival in patients with T-cell lymphomas. *Leuk Res* 2013; 37: 619–23.
Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212613000234>
- 33 Tadmor T, Bari A, Sacchi S, *et al.* Monocyte count at diagnosis is a prognostic parameter in diffuse large B-cell lymphoma: results from a large multicenter study involving 1191 patients in the pre- and post-rituximab era. *Haematologica* 2014; 99: 125–30.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4007925/>
- 34 Porrata LF, Ristow K, Colgan JP, *et al.* Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2012; 97: 262–9.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3269488/>
- 35 Yoo C, Yoon DH, Jo J-C, *et al.* Prognostic impact of beta-2 microglobulin in patients with extranodal natural killer/T cell lymphoma. *Ann Hematol* 2014; 93: 995–1000.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24441948>
- 36 Avilés A, Zepeda G, Díaz-Maqueo JC, *et al.* Beta 2 microglobulin level as an indicator of prognosis in diffuse large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1992; 7: 135–8.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1472924>
- 37 Vassilakopoulos TP, Nadali G, Angelopoulou MK, *et al.* The prognostic significance of beta(2)-microglobulin in patients with Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2002; 87: 701–708; discussion 708.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091120>
- 38 Beltran B, Quiñones P, Morales D, Cotrina E, Castillo JJ. Different prognostic factors for survival in acute and lymphomatous adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res* 2011; 35: 334–9.

- 39 Li Z-M, Huang J-J, Xia Y, *et al.* Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Identifies High-Risk Patients in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with R-CHOP. *PLoS ONE* 2012; 7: e41658.

Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0041658>

- 40 Batty N, Ghonimi E, Feng L, *et al.* The absolute monocyte and lymphocyte prognostic index for patients with diffuse large B-cell lymphoma who receive R-CHOP. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13: 15–8.

Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137719>

- 41 Yoh KA, Lee HS, Park LC, *et al.* The prognostic significance of elevated levels of serum ferritin before chemotherapy in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14: 43–9.

Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24200518>

- 42 Troppan KT, Schlick K, Deutsch A, *et al.* C-reactive protein level is a prognostic indicator for survival and improves the predictive ability of the R-IPI score in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Br J Cancer* 2014. doi:10.1038/bjc.2014.277.

Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24874478>

- 43 Suzuki K, Terui Y, Nishimura N, *et al.* Prognostic value of C-reactive protein, lactase dehydrogenase and anemia in recurrent or refractory aggressive lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 37–44.

Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23166385>

- 44 Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, *et al.* Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2010; 21: 133–9.

Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2795614/>

- 45 Kiewe P, Fischer L, Martus P, Thiel E, Korfel A. Primary central nervous system lymphoma: monocenter, long-term, intent-to-treat analysis. *Cancer* 2008; 112: 1812–20.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18318432>
- 46 Huang J-J, Li Y-J, Xia Y, *et al.* Prognostic significance of peripheral monocyte count in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *BMC Cancer* 2013; 13: 222.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23638998>
- 47 Li Y-J, Li Z-M, Xia Y, *et al.* Serum C-reactive protein (CRP) as a simple and independent prognostic factor in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *PloS One* 2013; 8: e64158.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23724031>

Tableau 1 : Caractéristiques des patients – données épidémiologiques

		Médecine Interne, n(%)	Hématologie, n(%)	p
Nombre total de patients		38	75	
Sexe	Hommes	25 (65,8%)	46 (61,3%)	0,68
	Femmes	13 (34,2%)	29 (38,7%)	
Age (années)	moyenne (dispersion)	63,0 (17,9 ; 90,2)	61 (19,1 ; 85,9)	0,62
Histologie	Hodgkin	8 (21,1%)	16 (21,3%)	> 0,99
	LBGC	18 (47,4%)	36 (48,0%)	> 0,99
	LNHNB	12 (31,6%)	23 (30,7%)	> 0,99
Stade Ann Arbor	1-2	6 (15,8%)	17 (22,7%)	0,46
	3-4	31 (81,6%)	57 (76,0%)	0,63
	Non évalué	1 (2,6%)	1 (1,3%)	> 0,99
Score pronostique	0-2	10 (26,3%)	28 (37,3%)	0,30
(IPI, IPS)	≥ 3	26 (68,4%)	42 (56,0%)	0,23
	Non évalué	2 (5,3%)	5 (6,7%)	> 0,99
Score de Charlson	0-3	10 (26,3%)	22 (29,3%)	0,83
	4-6	19 (50,0%)	39 (52,0%)	0,85
	≥ 7	9 (23,7%)	14 (18,7%)	0,62
Traitements	0	7 (18,4%)	15 (20,0%)	> 0,99
	1-4	14 (36,9%)	39 (52,0%)	0,16
	≥ 5	17 (44,7%)	16 (21,3%)	0,02
	Non évalué	0 (0%)	5 (6,7%)	0,17

IPI : *International Prognostic Index* ; IPS : *International Prognostic Score* ; LBGC : Lymphome B diffus à Grandes Cellules ; LNHNB : Lymphomes Non Hodgkiniens Non B à grandes cellules ; n : nombre

Tableau 2 : Caractéristiques des patients – données cliniques

		Médecine Interne, n(%)	Hématologie, n(%)	p
Signes généraux	Asthénie	29 (76,3%)	42 (56,0%)	0,04
	Anorexie	18 (47,4%)	22 (29,3%)	0,06
	Amaigrissement	26 (68,4%)	37 (49,3%)	0,07
	Fièvre	25 (65,8%)	17 (22,7%)	0,00001
	Sueurs nocturnes	16 (42,1%)	31 (41,3%)	> 0,99
	Prurit	4 (10,5%)	7 (9,3%)	> 0,99
	Performance status 0-1	20 (52,6%)	53 (70,7%)	0,06
	Performance status ≥ 2	16 (42,1%)	21 (28,0%)	0,14
Examen clinique	NE	2 (5,3%)	1 (1,3%)	0,26
	Adénopathies périphériques	26 (68,4%)	53 (70,7%)	0,83
	Hépatomégalie	8 (21,1%)	7 (9,3%)	0,14
	Splénomégalie	5 (13,2%)	6 (8,0%)	0,50
	Ascite	1 (2,6%)	4 (5,3%)	0,66
	Signes neurologiques	7 (18,4%)	8 (10,7%)	0,26
	Signes ORL	5 (13,2%)	8 (10,7%)	0,76
	Signes cardiovasculaires	3 (7,9%)	7 (9,3%)	> 0,99
	Signes pulmonaires	14 (36,8%)	20 (26,7%)	0,28
	Signes digestifs	9 (23,7%)	11 (14,7%)	0,30
	Signes ostéo-articulaires	4 (10,5%)	6 (8,0%)	0,73
	Signes cutanés	11 (28,9%)	10 (13,3%)	0,07
	OMI	6 (15,8%)	17 (22,7%)	0,46
	Epanchement pleural	7 (18,4%)	13 (17,3%)	> 0,99
	Autres	5 (13,2%)	3 (4,0%)	0,12

NE : Non Evalué ; OMI : Œdèmes des Membres Inférieurs ; ORL : Oto-Rhino-Laryngologique

Tableau 3 : Caractéristiques des patients – données biologiques

	Médecine Interne	Hématologie	p
LDH (UI/L)	1054,6 (345 ; 8870)	1036,7 (159 ; 19421)	0,96
Béta-2-microglobuline (mg/L)	4,2 (1,6 ; 12,8)	3,8 (0,8 ; 10,1)	0,45
Hémoglobine (g/L)	113,5 (81 ; 146)	117,3 (64 ; 157)	0,33
Plaquettes (G/L)	218,5 (63 ; 484)	269,8 (7 ; 755)	0,03
Leucocytes (G/L)	8,9 (1,5 ; 52,4)	12,2 (1,5 ; 202,3)	0,27
Lymphocytes (G/L)	2,4 (0,3 ; 38,8)	2,3 (0,1 ; 48,6)	0,91
Monocytes (G/L)	0,7 (0,1 ; 2,6)	0,7 (0,1 ; 4,1)	0,66
rL/M	2,5 (0,2 ; 14,9)	4,5 (0,3 ; 90)	0,16
CRP (mg/L)	84,8 (0 ; 283)	59,2 (0 ; 589)	0,13
PCT (µg/L)	3,8 (0,1 ; 22,0)	NE	
Albumine (g/L)	32,2 (21 ; 46)	34,4 (19 ; 50)	0,13
Ferritine (µg/L)	1367,9 (66 ; 3980)	970,4 (35 ; 8709)	0,39
Hypogammaglobulinémie	8 (21,1%)	18 (24,0%)	0,82
Pic monoclonal	4 (10,5%)	7 (9,3%)	> 0,99
Cholestase	10 (26,3%)	21 (28,0%)	> 0,99
Cytolyse	6 (15,8%)	13 (17,3%)	> 0,99

Moyenne (dispersion) pour les valeurs des 12 premières lignes, nombre (pourcentage) pour les 4 suivantes ; CRP : *C reactive protein* ; LDH : Lactico DésHydrogénase ; NE : Non Evalué ; PCT : procalcitonine ; rL/M : ratio Lymphocytes / Monocytes

Tableau 4 : Pronostic des patients à 6 mois

	Médecine Interne, n(%)	Hématologie, n(%)	p
Rémission complète	14 (36,8%)	44 (58,7%)	0,03
Rémission partielle	0 (0%)	13 (17,3%)	0,004
Stabilité	2 (5,3%)	5 (6,7%)	> 0,99
Progression	7 (18,4%)	5 (6,7%)	0,10
Décès	15 (39,5%)	8 (10,6%)	0,0009

Tableau 5 : Analyse multivariée pour la survie globale

	p	OR (IC 95%)
Médecine Interne	0,002	2,70 (1,44 ; 5,03)
Age > 70 ans	0,04	2,00 (1,03 ; 3,89)
Monocytose > 1 G/L	0,02	2,43 (1,12 ; 5,25)
Traitement de faible intensité	0,003	2,93 (1,44 ; 5,96)
Absence de traitement	0,03	3,28 (1,14 ; 9,47)
Atteinte médullaire	0,003	2,94 (1,43 ; 6,02)
Atteinte hépatique	0,05	2,24 (1,00 ; 4,98)
Délai d'introduction du traitement inférieur à 28 jours	0,05	1,86 (1,01 ; 3,45)

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95% ; OR : Odds Ratio

Figure 1 : Incidence des lymphomes en Médecine Interne en fonction du temps

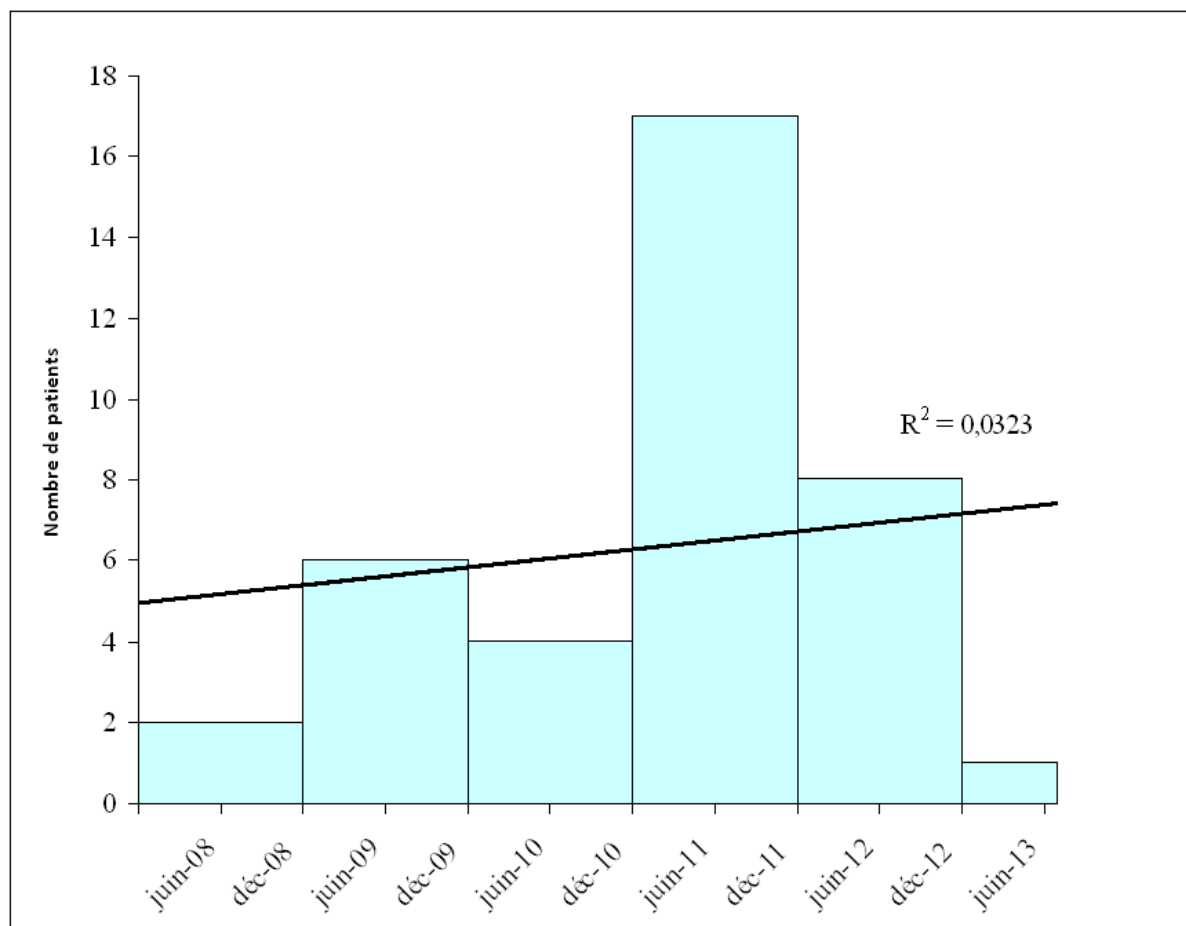
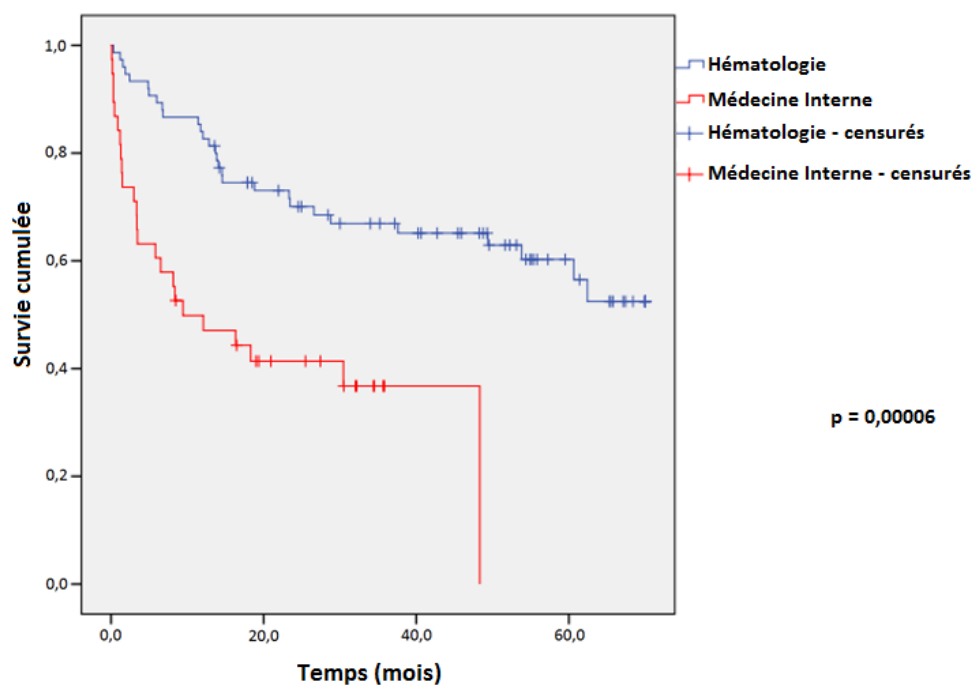


Figure 2 : Courbes de survie globale suivant le service d'admission

A – Analyse univariée



B – Analyse multivariée

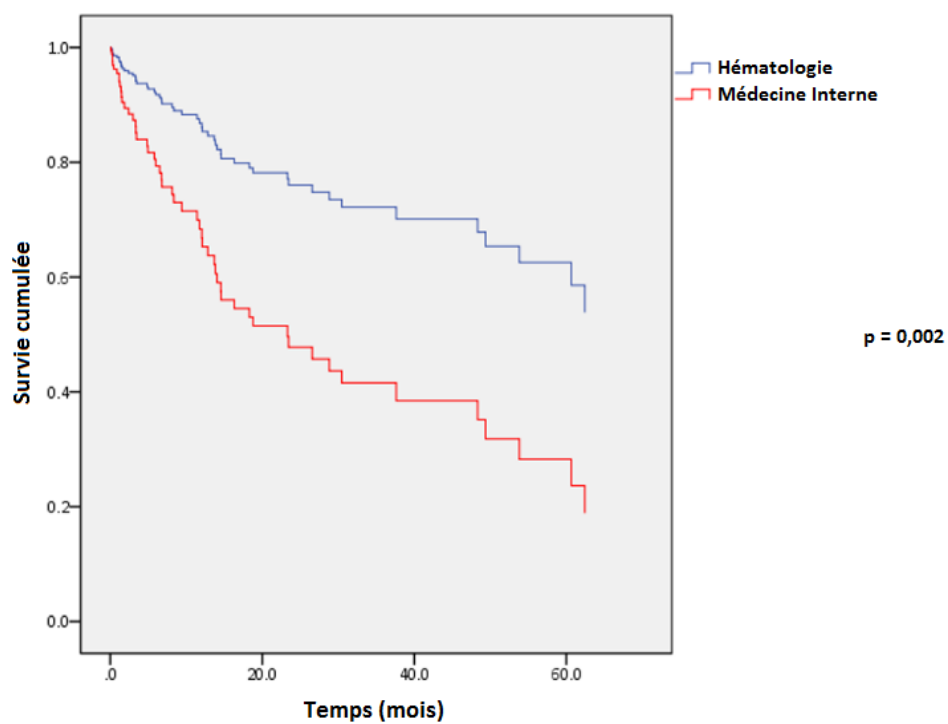
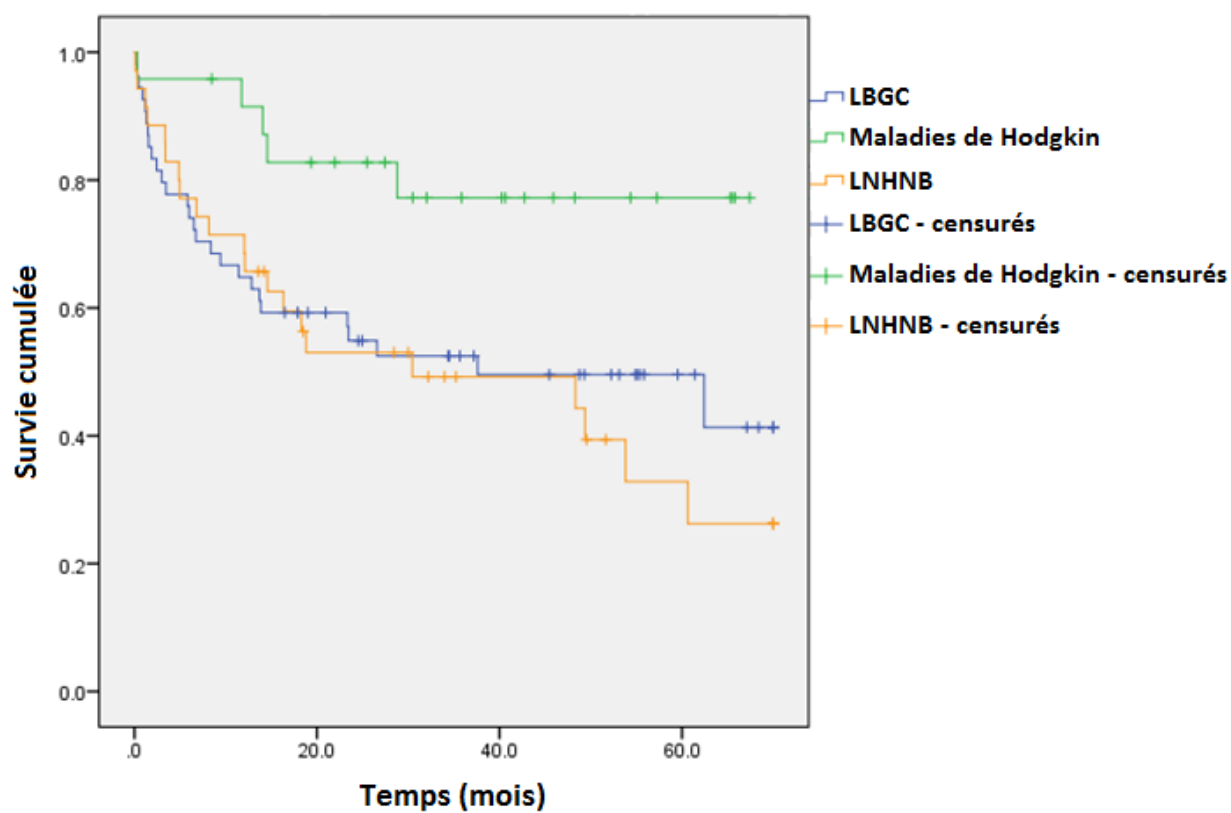


Figure 3 : Courbes de survie globale en fonction du type de lymphome



LBGC : Lymphome B à Grandes Cellules ; LNHNH : Lymphome Non Hodgkinien Non B à grandes cellules

Figure 4 : Courbes de survie globale en fonction du type de traitement

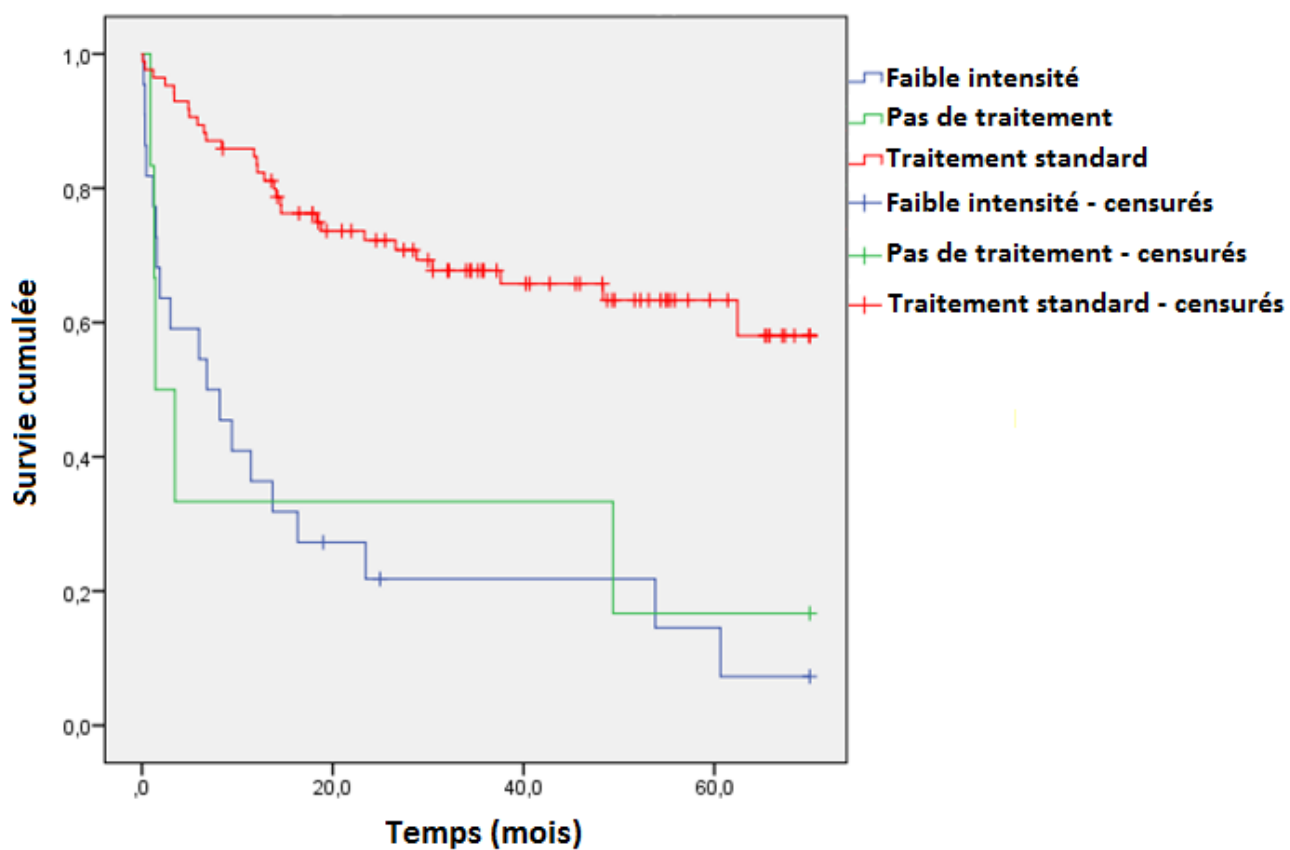
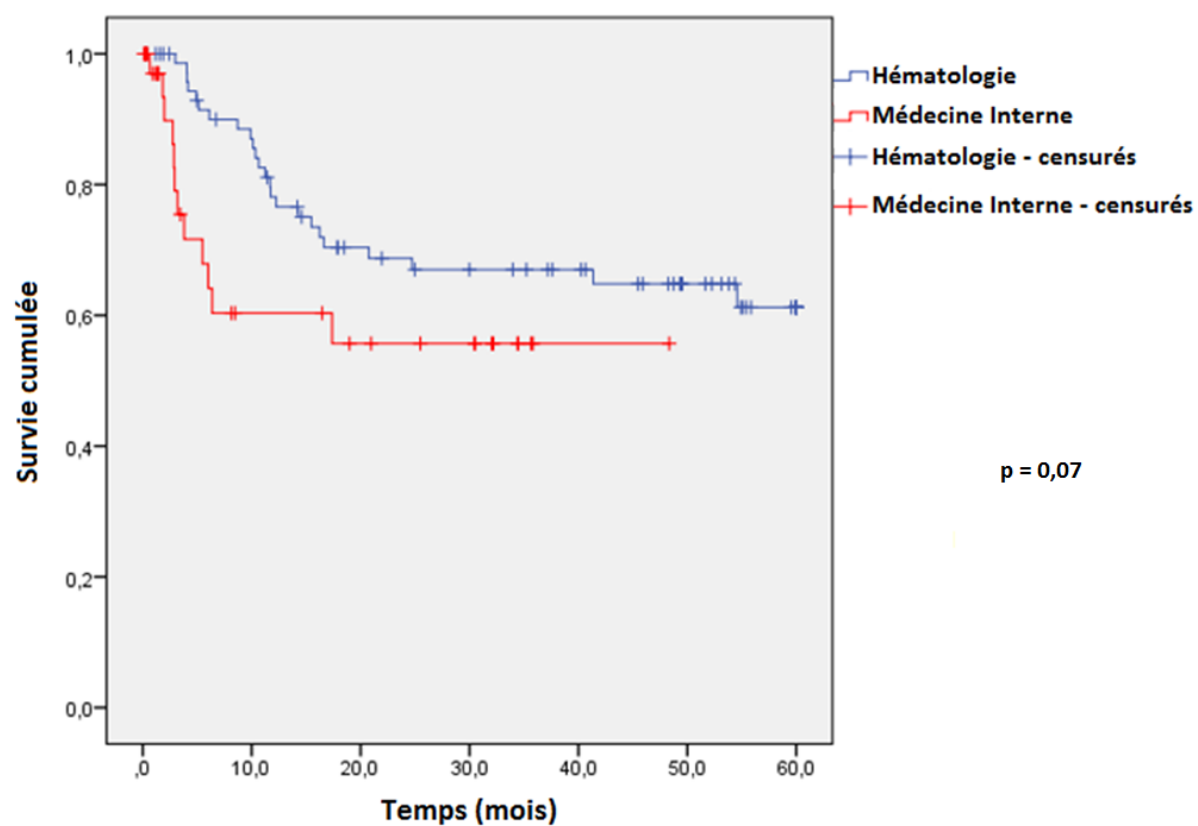


Figure 5 : Courbe de survie sans progression en fonction du service d'admission



Annexe 1 : Fiche de recueil de données

Médecine Interne

← Population →

Hématologie

Recueil de données

Initiales : Sexe :
 Date de naissance :
 Date d'inclusion :
 Délai entre les 1ers signes et le diagnostic :
 Date de sortie du service :

Date de diagnostic :
 Mode d'entrée :
 Poids :IMC :
 Contexte :
 SUV max :

Mode de révélation :

Signes généraux	O/N	Atteinte cutanée		
Asthénie		OMI		
Anorexie		Autres		
Amaigrissement		Adénopathies profondes		
Fièvre		Histologie	Valeur	
Sueurs nocturnes		Mib1/Ki67		
Prurit		Biologie	Valeur	Bas Normal Haut
Score OMS		LDH		
Atteintes d'organes	O/N	TDM	Description	
Adénopathies périphériques			Béta-2-microglobuline	
Hépatomégalie			Hémoglobine	
Splénomégalie			Plaquettes	
Ascite			GB	
Atteinte neurologique			Lymphocytes	
Atteinte ORL			Monocytes	
Atteinte cardiovasculaire			CRP	
Atteinte pulmonaire			Procalcitonine	
Atteinte digestive			Albumine	
Atteinte ostéo-articulaire			Ferritine	
			Autres	

Lymphome :

Stade Ann Arbor		IPS/IPI	
Hodgkin		zone marginale ganglionnaire	LMNH T
LMNH lymphoblastique		zone marginale splénique	périphérique
LMNH B		MALT	anaplasique
lymphocytaire		lymphoplasmocytaire	angio-immunoblastique
manteau		B diffus à grandes cellules	Autres
folliculaire		Burkitt	

Statut à 6 mois :

Rémission complète	Rémission partielle	Stabilité	Progression tumorale	Décès
Date traitement	Rechute			
Date corticothérapie	Date:			
Type traitement	Décès			
Date 1re évaluation	Date:			
Statut 1re évaluation	Cause:			

Annexe 2 : Classification Ann Arbor

Stade I

Atteinte d'une seule aire ganglionnaire

IE : atteinte localisée d'un unique organe extra-ganglionnaire

Stade II

Atteinte d'au moins 2 aires ganglionnaires d'un même côté du diaphragme

IIE : atteinte d'un unique organe extra-ganglionnaire associé à au moins

une atteinte ganglionnaire d'un même côté du diaphragme

Stade III

Atteinte ganglionnaire des 2 côtés du diaphragme

IIIS : atteinte splénique associée

IIIE : atteinte extra-ganglionnaire unique associée

Stade IV

Atteinte viscérale ou médullaire avec ou sans atteinte ganglionnaire

Annexe 3 : Scores pronostiques IPI et IPS

IPI

	0	1
Âge	< 60 ans	≥ 60 ans
Stade Ann Arbor	I-II	III-IV
Performans status	0-1	≥ 2
LDH	< 400 UI/L	≥ 400 UI/L
2 sites extra-nodulaires	non	oui

IPS Hasenclever

	0	1
Âge	< 45 ans	≥ 45 ans
Sexe	Féminin	Masculin
Albuminémie	< 40 g/L	≥ 40 g/L
Hémoglobininémie	< 105 g/L	≥ 105 g/L
Stade Ann Arbor	≤ III	IV
Leucocytes	< 15 G/L	≥ 15 G/L
Lymphocytes	≥ 0,6 G/L	< 0,6 G/L

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté de médecine de TOURS

Faculté de Médecine de TOURS

PERNOT Benoit

Thèse n°

55 pages – 5 tableaux – 5 figures – 3 annexes

Résumé :

Introduction : Les lymphomes sont des hémopathies fréquentes dont les présentations cliniques et le pronostic sont très variables. L'objectif de cette étude est de décrire le mode de révélation des lymphomes diagnostiqués dans un service de Médecine Interne et de comparer leur évolution par rapport à celle de patients adressés en Hématologie par d'autres services.

Matériel et Méthodes : Cette étude rétrospective a été réalisée sur 38 patients. Ils ont été appariés à 75 patients adressés en Hématologie. Des données démographiques, cliniques et biologiques ont été recueillies. La présentation clinique, la survie globale et la survie sans progression ont été comparées.

Résultats : Les patients de Médecine Interne avaient une maladie qui évoluait plus rapidement (3,2 mois versus 6,4 mois, $p = 0,05$). La durée d'hospitalisation était plus longue (20,9 jours versus 7,9 jours, $p = 0,00005$). Ils étaient plus fréquemment fébriles (65,8% versus 22,7%, $p = 0,00001$) et avaient un état général plus altéré. Le traitement spécifique était moins souvent de forte intensité (63,2% versus 81,3%, $p = 0,04$) et était débuté plus tôt (21,1 jours versus 36,3 jours, $p = 0,02$). La survie globale médiane de ces patients est plus courte (9 mois versus 157 mois, $p = 0,00006$), même en analyse multivariée ($p = 0,002$). Il n'y a pas de différence significative sur la survie sans progression médiane ($p = 0,07$).

Conclusion : Les lymphomes diagnostiqués en Médecine Interne semblent être des pathologies plus agressives. Ils n'ont pas de présentation clinique spécifique. L'évolution reste souvent défavorable malgré des thérapeutiques conventionnelles.

Mots clés :

- Lymphome
- Médecine interne
- Mode de révélation
- Survie globale
- Survie sans progression

Jury :

Président : Monsieur le Professeur François MAILLOT
Membres : Monsieur le Professeur Emmanuel GYAN
Monsieur le Professeur Thierry CONSTANS
Madame le Docteur Nicole FERREIRA-MALDENT

Date de la soutenance : 25 septembre 2014