Thèse d'exercice

Université de Limoges

Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2017 Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 29 août 2017
par

Sarah SIMONNET

née le 7 décembre 1988, à Limoges

Rôles respectifs du médecin traitant et de l'imagerie systématique dans le dépistage d'une première récidive de lymphome

Examinateurs de la thèse :

Mme le Professeur Dominique BORDESSOULE	Présidente
M. le Professeur Daniel BUCHON	Juge
M. le Professeur Arnaud JACCARD	Juge
Mme le Docteur Julie ABRAHAM	Membre invité

Thèse d'exercice

Université de Limoges

Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2017 Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 29 août 2017
par

Sarah SIMONNET

né(e) le 7 décembre 1988, à Limoges

Rôles respectifs du médecin traitant et de l'imagerie systématique dans le dépistage d'une première récidive de lymphome

Examinateurs de la thèse :

	Président
Mme le Professeur Dominique BORDESSOULE	Juge
M. le Professeur Daniel BUCHON	Juge
M. le Professeur Arnaud JACCARD	Juge
Mme le Docteur Julie ABRAHAM	Membre invité

Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL

BY-NC-ND

DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

BY-NC-ND

NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BY-NC-ND

BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

DUMOITIER Nathalie

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

PREVOST Martine

BY-NC-ND

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01.09.2015 au 31.08.2017
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2016 au 31.08.2018
MERLE Louis	du 01.09.2015 au 31.08.2017
MOULIES Dominique	du 01.09.2015 au 31.08.2017
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2014 au 31.08.2017
VIROT Patrice	du 01.09.2016 au 31.08.2018

Le 1er septembre 2016

BY-NC-ND

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1er novembre 2015

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BLANC Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
CHUFFART Etienne	ANATOMIE
DONISANU Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FAYE Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE
KASPAR Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MANCIA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MATHIEU Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
OLOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE
SERENA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARDOUIN Elodie	RHUMATOLOGIE
ASSIKAR Safaë	DERMATO-VENEREOLOGIE
BIANCHI Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
BORDES Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
BOURMAULT Loïc	OPHTALMOLOGIE
BUISSON Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
CASSON-MASSELIN Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
CAZAVET Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
CHAPELLAS Catherine	REANIMATION
CHATAINIER Pauline	NEUROLOGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE

BY-NC-ND

COSTE-MAZEAU Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (Surnombre du 1er novembre 2015 au 20 février 2016)
CYPIERRE Anne	MEDECINE INTERNE A
DAIX Thomas	REANIMATION
DIJOUX Pierrick	CHIRURGIE INFANTILE
DOST Laura	OPHTALMOLOGIE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
GANTOIS Clément	NEUROCHIRURGIE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GONZALEZ Céline	REANIMATION
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
HOUMAÏDA Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
KENNEL Céline	HEMATOLOGIE
LACORRE Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAVIGNE Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LE BIVIC Louis	CARDIOLOGIE
LE COUSTUMIER Eve	MALADIES INFECTIEUSES
LEGROS Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LERAT Justine	O.R.L.
MARTIN Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MATT Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
MESNARD Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

BY-NC-ND

MONTCUQUET Alexis	NEUROLOGIE
PAPON Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
PONTHIER Laure	PEDIATRIE
ROGER Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE
SCOMPARIN Aurélie	O.R.L.
TAÏBI Abdelkader	CANCEROLOGIE
TRIGOLET Marine	PEDIATRIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE

(du 1er novembre 2015 au 31 octobre 2016)

LAUCHET Nadège

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE (du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)
CROS Jérôme	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (du 1er mai 2014 au 31 octobre 2018)

BY-NC-ND

A ceux qui me sont chers.

BY-NC-ND

Remerciements

A notre président de thèse,

Madame le Professeur BORDESSOULE,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Tout au long de cette année, vos conseils, votre aide m'ont été précieux.

Votre présence et votre enthousiasme m'ont permis d'aller au bout de ce travail. Vos qualités d'enseignante au long de mes études et votre implication bienveillante m'imposent un grand respect.

Soyez assurée de mon dévouement sans faille.

A notre jury,

Monsieur le Professeur BUCHON,

C'est un réel plaisir de vous compter parmi les membres du jury de thèse. Je vous remercie de votre disponibilité et de vos conseils que vous m'avez apporté tout au long de cet internat.

Monsieur le Professeur JACCARD,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Veuillez trouver ici les marques de ma grande reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur ABRAHAM,

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Votre disponibilité et votre gentillesse m'ont apporté un immense soutien.

Et pour le traitement statistique des données,

Monsieur le Professeur PREUX,

Je vous remercie de l'aide et du temps que vous m'avez apporté.

Monsieur LAVERGNE,

Un très grand merci pour votre aide précieuse dans la partie statistique de ce travail.

BY-NC-ND

A Louis-Aubin, toi qui partages ma vie. Si j'en suis là, c'est aussi grâce à toi. Tu as su me soutenir dans tout ce parcours, dans les hauts et les bas, en croyant toujours en moi. Merci pour tout l'amour que tu me portes, ton réconfort quand je me perds, tes petits plats, tes petits mots doux, toutes tes petites attentions et tes petites surprises au quotidien qui me donnent le sourire et me rendent plus forte.

A mes parents, Papa, merci pour ton soutien sans faille. Je n'en serai jamais arrivée jusqu' ici sans ces longues heures de travail ensemble jusqu'au petit matin, sans ces petites fiches bristols de résumé que tu me faisais, ces cours d'anatomie qu'on répétait…Il y en aurait tant à dire. Maman, merci pour nos discussions complices, ton implication dans mon parcours et l'amour que tu me portes.

A mon frère, malgré nos prises de bec, je veux te dire l'affection que je te porte.

A mes grands-parents que j'aime et que j'ai aimé, à tout jamais dans mon cœur.

A ma famille, merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

A ma marraine, merci pour toutes ces vacances qui m'ont fait découvrir Paris, ses musées, et ses opéras… Promis je suis incollable.

A Norbert et Dominique, pour votre soutien indéfectible tout au long de ces années.

A Marie-Sophie, merci pour cette belle et longue amitié. 11 ans déjà !!!! Tu as toujours été présente. Du concours où tu as pris du temps pour me faire réciter pendant les révisions, jusqu'à être témoin de mon mariage. J'espère que cette histoire durera encore longtemps.

A Anne, merci pour cette amitié fidèle. Depuis cette 2ème année de fac, nous ne nous sommes plus quittées. Il s'en est passé des choses… Des stages, des révisions, des sorties… on a évolué ensemble, en sachant qu'on pouvait compter l'une sur l'autre. Je te remercie d'être à mes côtés.

A Marine et Natella, mes acolytes de fac, que du bonheur de passer ces études à vos côtés.

A mes amis, Florence, Sibylle, Juliette…. Merci pour ces bons moments passés ensemble.

A toute l'équipe du Centre de la Douleur Chronique, une très belle découverte, Franck, Isa, Karine, petite Gaelle, merci pour cette bonne ambiance. Vous êtes un service remarquable.

BY-NC-ND

Chantal, grande Gaelle merci pour votre aide apportée dans ce travail, votre relecture, vos corrections. Chantal merci pour toutes ces choses que vous m'avez transmises en stage et sur les leçons de vie. Un véritable maître. Gaelle, ton écoute, ta patience, ta bonne humeur, tes cafés, tes compétences rendent ce semestre merveilleusement riche en qualité humaine et en compétence médicale. J'ai énormément appris pendant ce stage. Merci de m'avoir fait découvrir et aimer cet univers.

BY-NC-ND

Droits d’auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : *http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/*

BY-NC-ND

Table des matières

Introduction 20
I. Etat des lieux 21
I.1. Lymphome non hodgkinien 21
I.1.1. Présentation initiale 21
I.1.2. Le rôle de l'imagerie dans la prise en charge des lymphomes non hodgkiniens 22
I.2. Controverses actuelles sur le rôle de l'imagerie dans le dépistage des rechutes de LNH agressifs 24
I.3. Rôle du médecin généraliste dans le parcours de soins en oncologie 25
I.3.1. Le médecin généraliste face au cancer 25
I.3.1.1 Maillon indispensable 25
I.3.1.2 Relation ville- hôpital 26
I.3.2. L'évolution du parcours de soins : les recommandations sur le suivi alterné 27
II. Méthodologie 28
II.1. Etude rétrospective, descriptive, multicentrique, fondée sur la base de données régionales 28
II.1.1. Description 28
II.1.1.1 Objectif principal 28
II.1.1.2 Objectifs secondaires 28
II.1.2. Comité de pilotage 28
II.1.3. Sélection des dossiers 29
II.1.4. Recueil des données 29
II.1.5. Description des données 29
II.1.6. Analyse statistique des données 30
III. Résultats 31
III.1. Diagramme des flux 31
III.2. Analyse descriptive des caractéristiques des patients de l'échantillon au diagnostic initial 33
III.3. Analyse descriptive des caractéristiques des patients de l'échantillon à la rechute 34
III.4. Analyse descriptive et comparative des caractéristiques de patients selon leur tranche d'âge 35
III.5. Survie globale à 2 ans et Event Free Survival (EFS) 37
III.5.1. Survie globale à 2ans 37
III.5.2. Event Free Survival (EFS) 38
III.6. Délai de survenu des premières rechutes 39
III.7. Survie selon le délai de survenue de la rechute 41
III.7.1. Répartition des décès selon les temps de rechute 41
III.7.2. Survie selon les temps de rechutes 42
III.7.3. Survie à 2 ans chez les patients ayant rechuté avant 12 mois 44
III.7.4. Survie à 2 ans chez les patients ayant rechuté avant 6 mois 45
IV. Discussion 46
Conclusion 53
Références bibliographiques 54
Annexes 56
Serment d'Hippocrate 61

BY-NC-ND

Table des illustrations

Figure 1 : Diagramme des flux 31

Figure 2 : Survie globale (années) de l'échantillon des patients (n=156) à 2ans par une courbe de Kaplan Meier 37

Figure 3 : Survie globale (années) des patients à 2 ans du groupe A (patients symptomatiques n=94) et groupe B (dépistage systématique n=61) par une courbe de Kaplan Meier 37

Figure 4 : Courbe EFS globale (années).....38

Figure 5 : Courbes EFS comparant groupe A (n=94) et groupe B (n= 61) 38

Figure 6 : Pourcentage de rechutes de la cohorte (n=156), selon les différents temps : 6 mois, 6-12mois, 12-24mois et plus de 24 mois 39

Figure 7 : Pourcentage de rechutes dans les différents groupes selon les différents temps de survenue : 6 mois, 6-12mois, 12-24mois et plus de 24 mois 40

Figure 8 : Survie à 24 mois selon la période de rechute, DC=décès, R=rechute 42

Figure 9 : Survie à 24 mois selon la période de rechute et selon les groupes clinique et imagerie, DC= décès, R=rechute 43

Figure 10 : Courbe de survie à 2ans en fonction des différents temps de rechute (p=0,0001) 43

Figure 11 : Survie à 2 ans chez les patients ayant rechuté avant 12 mois 44

Figure 12 : Survie à 2 ans chez les patients ayant rechuté avant 6 mois dans le groupe A (p=0,0001).....45

Figure 13 : Survie à 2 ans chez les patients ayant rechuté avant 6 mois dans le groupe B (p=0,11).....45

BY-NC-ND

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des patients au diagnostic initial 33

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à la rechute 34

Tableau 3 : Caractéristiques des patients à la rechute selon la tranche d'âge de 75 ans 35

Tableau 4 : Répartition du délai de survenue des premières rechutes 39

Tableau 5 : Pourcentage de patients décédés dans les 24 mois de la rechute selon la nature de la rechute 41

BY-NC-ND

Introduction

La majorité des patients atteints de lymphomes non hodgkiniens (LNH) répondent aux premières lignes de chimiothérapies ou immunochimiothérapies. Cependant certains patients ont une rechute de leur maladie malgré une première réponse complète. En raison de ce risque de rechute, tous les patients avec une première rémission complète de LNH, ont une surveillance régulière afin de détecter au plus tôt une rechute à travers des symptômes, un examen clinique anormal, des examens sanguins anormaux ; auxquels s'ajoutent une surveillance de routine par imagerie. Cette pratique est désormais controversée, ce d'autant qu'il n'existe pas de consensus général. Le rationnel de cette surveillance par imagerie est de détecter la rechute à un stade pré-clinique, avant la symptomatologie, afin d'obtenir au plus vite une nouvelle rémission.

Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) sont le type le plus fréquent des LNH, représentant approximativement 30% de tous les LNH. Environ 80% des patients atteints de LDGCB achèvent leur réponse complète alors qu'une signifiante minorité rechute durant la phase d'observation.

Plusieurs études récentes, ont démontré que seule une minorité des rechutes de LDGCB sont détectées à un stade préclinique par une imagerie systématique. De plus, dans plusieurs études, ces rechutes révélées par l'imagerie ne sont pas associées à une meilleure survie.

Dans ce travail, nous avons voulu évaluer si le suivi clinique sans imagerie systématique permet un dépistage des rechutes de lymphomes, sans perte de chance, chez les patients en rémission complète. Pour cela nous avons analysé la survie des patients en première rechute de LDGCB en rémission complète, dépistée sur un symptôme clinique versus des rechutes dépistées sur un examen systématique.

BY-NC-ND

I. Etat des lieux

I.1. Lymphome non hodgkinien

I.1.1. Présentation initiale

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène défini par une prolifération maligne de cellules lymphoïdes de degré de maturation et de profil immunologique variables (B ou T). Plus fréquents chez la personne de plus de 60 ans, ils peuvent cependant toucher tous les âges. Leurs pronostics dépendent des formes histologiques. Les LNH sont des hémopathies malignes très chimiosensibles laissant espérer une guérison dans un nombre de cas croissant(1).

Les rechutes sont cependant possibles et surviennent fréquemment au sein des territoires initialement atteints essentiellement sous forme ganglionnaire, mais aussi jusqu'à 40 % des cas, sous forme extra ganglionnaire, associée ou isolée. Il peut s'agir notamment d'une localisation digestive, cutanée, ORL, testiculaire ou cérébrale. Le diagnostic de rechute de LNH doit donc être évoqué devant : des adénopathies superficielles ou une splénomégalie en dehors d'un contexte connu ; des signes compressifs liés à des adénopathie(s) profonde(s), plus rarement des manifestations cliniques extra ganglionnaires en rapport avec une localisation sur un site spécifique (gastrique, cutané, cérébral...). Des signes généraux peuvent aussi contribuer au diagnostic qui doit être évoqué devant un amaigrissement, une fièvre, ou des sueurs nocturnes profuses associés à un syndrome inflammatoire surtout dans les LNH T. De même, une anomalie de l'hémogramme : cytopénie, hyperlymphocytose, peut faire évoquer le diagnostic.

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse histologique de la biopsie du site suspect de rechute comme pour le diagnostic initial. Il est de bonne pratique d'éviter devant une adénopathie suspecte une corticothérapie de première intention, y compris associée aux antibiotiques, pour éviter de retarder le diagnostic de certitude du fait de la corticosensibilité habituelle des LNH.

Parmi les multiples variétés histologiques de LNH malin, pouvant aller jusqu'à plus de 250, 2 variétés représentent plus des 2/3 des LNH : les LNH diffus à grandes cellules B (LDGCB) dits agressifs et les folliculaires moins agressifs dans les variétés centrocytiques et centrocyto-centroblastiques.

Quelle que soit la variété du LNH, la découverte d'une adénopathie évocatrice d'une rechute chez un patient atteint d'un LNH connu doit conduire à une exploration par imagerie afin de déterminer le choix du site optimal à biopsier ou l'extension anatomique du LNH connu selon la classification d'Ann Arbor.

BY-NC-ND

I.1.2. Le rôle de l'imagerie dans la prise en charge des lymphomes non hodgkiniens

Les explorations d'imagerie comprenaient des explorations morphologiques classiques : échographies, radiographie thoracique (RTx) et tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste (TDM CTAP) avec mesure des lésions tumorales cibles qui servira de référence initiale pour l'évaluation ultérieure de la réponse au traitement,

Depuis deux décennies, la tomographie par émissions de positons au Fluoro-Desoxy-Glucose (FDG) apporte des renseignements sur l'activité métabolique des cellules tumorales. Les cellules malignes captent l'analogue du glucose radio-marqué, le 18-Fluoro-Désoxy-Glucose (18FDG) en quantité supérieure à une cellule normale par augmentation de l'expression des récepteurs transmembranaires du glucose (Glut-1). Contrairement au glucose qui sera phosphorylé par une hexokinase puis catabolisé rapidement en intra-cellulaire, le 18FDG s'accumule dans la cellule car les modifications structurelles du glucose isotopique bloquent sa dégradation. L'isotope 18- Fluoré relié au glucose se désintègre alors, en émettant un positon, qui en s'annihilant par "choc" dans un électron, génère 2 photons émis dans des sens presque opposés qui sont détectés par le TEP (Tomographie à émissions de positons). La captation cellulaire du FDG génère ainsi un signal métabolique d'autant plus intense que la quantité de 18FDG accumulé dans la cellule est importante [2]. L'intensité du signal peut être quantifiée et est retransmis sous forme d'une valeur numérique appelée Standard Uptake Value (SUV). C'est la valeur d'absorption standardisée, représentant le rapport de la concentration du traceur tumoral à la concentration moyenne du traceur dans le corps entier.

La compréhension de ce mécanisme par les cliniciens est fondamentale pour une interprétation correcte de l'imagerie selon la présentation histologique. La captation du 18FDG parallèlement à l'hyperactivité cellulaire, n'est donc pas spécifique de la malignité de la cellule, expliquant des faux positifs dans les syndromes infectieux ou inflammatoires. A l'inverse, dans les lymphopathies de bas grade, où le processus tumoral est plus lié à l'inhibition des voies de l'apoptose qu'à la prolifération, la consommation de glucose est moindre, d'où une performance plus limitée de la TEP. Ainsi s'explique l'hétérogénéité des résultats des premières études publiées dans la littérature sur l'intérêt de la TEP dans les lymphomes car elles ont été conduites sur des types histologiques souvent hétérogènes.

Actuellement, la TEP scan est largement utilisée dans la grande majorité des lymphomes car les cellules malignes ont une forte activité métabolique, avec une augmentation de l'absorption intracellulaire du glucose. L'exploration par imagerie à la fois morphologique et métabolique par l'association d'une TDM CTAP non injectée et d'une TEP appelée TEP scan a remplacé dans la majorité des cas les explorations morphologiques classiques.

BY-NC-ND

La TEP scan répond aux attentes des cliniciens car elle conduit à une évaluation plus précise aux stades décisionnels du traitement : au bilan initial en découvrant des localisations infra-morphologiques de la maladie, lors de la réponse précoce à la thérapeutique en identifiant les maladies réfractaires et en fin de procédure en dépistant la maladie résiduelle pour mieux adapter l'attitude thérapeutique au risque évolutif dans ces maladies très chimio-sensibles mais difficiles à guérir dans les formes réfractaires ou en rechutes.

Des études comparatives anciennes entre imagerie morphologique et métabolique ont démontré la concordance entre la TEP et la TDM dans la stadification de 80% à 90% des patients atteints de lymphome diffus de grandes cellules B, et de lymphome folliculaire en Allemagne (2). Cependant, dans 10% à 20% des patients où une discordance est observée, la TEP démontre sa supériorité, impliquant une modification thérapeutique dans 8% des cas dans l' étude allemande de Buchmann et confirmée par d' autres études (3) (4).

La TEP scan est classiquement utilisée à différents stades du parcours de soin du patient atteints d'hémopathies malignes.

- ***Au diagnostic initial,*** l'imagerie guidera la biopsie par le choix du site le plus aisé chirurgicalement et le plus informatif en termes d'intensité de la SUV.
- ***En réponse thérapeutique***, le TEP scan permet d'évaluer très précocement après 2 ou 3 cures selon les protocoles, la chimio-sensibilité ou résistance du LNH afin de poursuivre ou de modifier la thérapeutique et éviter des toxicités cumulatives inutiles. En fin de traitement, le TEP scan permet d'arrêter les chimiothérapies ou de compléter par l'irradiation d'un reliquat métabolique qui serait source d'une rechute précoce.
- ***Dans le suivi,*** la surveillance par une imagerie après rémission est une pratique courante en utilisant selon les cas après recommandation de la Réunion de Concertation pluridisciplinaires (RCP) de l'imagerie morphologique ciblée par une radiographie du thorax ou un TDM couplé ou non à de l'imagerie métabolique par PET-scan. Au cours des 2 premières années de rémission, les imageries sont généralement effectuées à 3 puis à 6 mois et généralement moins fréquemment au cours des années suivantes. Après 5 ans, le risque de rechute est suffisamment bas pour que la surveillance par imagerie ne soit plus effectuée en routine. Le bénéfice de cette stratégie est la détection précoce des rechutes, mais une telle approche n'a jamais démontré de façon significative un avantage sur la survie. La justification de l'imagerie de surveillance est l'amélioration théorique de la survie en cas de rechutes détectées au stade préclinique.

BY-NC-ND

I.2. Controverses actuelles sur le rôle de l'imagerie dans le dépistage des rechutes de LNH agressifs

Ce n'est que très récemment que quelques études se sont intéressées à la justification de l'imagerie systématique de surveillance des rechutes précoces dans les LNH agressifs. Pour les autres variétés de LNH et particulièrement dans les LNH folliculaires lentement progressifs le rationnel est différent, car le dépistage d'une évolutivité ne conduit à une reprise thérapeutique que dans des critères définis en consensus international : plus de 3 sites ganglionnaires atteints de plus de 3 cm, un site atteint de plus de 7 cm, des signes compressifs et ou des signes généraux spécifiques. Ainsi l'imagerie systématique permettra une surveillance pertinente pour ne pas traiter inutilement les patients et à l'inverse, ne pas manquer le moment optimal de débuter un traitement de rechute lorsqu'il deviendra nécessaire.

Cependant, l'imagerie de routine n'est pas sans impact pour le patient. Si les explorations par échographie ou imagerie par résonnance magnétique (IRM), n'entrainent pas d'exposition des patients aux rayonnements X, ils sont très peu utilisés dans l'évaluation des LNH. L'utilisation fréquente de la TDM représente des doses beaucoup plus élevées de rayonnement pour le patient. Ainsi, les rayonnements ionisants ont des effets biologiques car ils sont suffisamment énergétiques pour vaincre l'énergie de liaison des électrons orbitant autour des atomes et des molécules entrainant des radicaux hydroxyles à partir de l'interaction de rayons X avec des molécules d'eau. Ces radicaux interagissent avec l'ADN pour provoquer des ruptures de brin ou des dommages des bases.

Toutefois, les risques des irradiations à faibles doses mais répétés dans le cadre de la surveillance par imagerie de cancer sont très mal connus. A l'heure actuelle, il n'existe aucune étude épidémiologique à grande échelle sur les risques de cancer associés à la tomodensitométrie. Une telle étude vient juste de commencer [4], et les résultats ne seront pas disponibles avant quelques années.

De plus, l'imagerie peut générer de l'anxiété pour le patient, voire des explorations complémentaires parfois invasives en cas de résultats faussement positifs. Selon une étude menée au Etats-Unis [5], sur 70 patients en rémission d'un lymphome, en abstention depuis plus de 2 ans, 37% ont signalé des symptômes d'anxiété cliniquement significatifs (soit le double de la population générale), avec une peur de la récidive qui est particulièrement présente le temps précédant les analyses de surveillance : le pic de l'anxiété étant à l'obtention des résultats de l'examen et diminuent immédiatement après. L'anxiété a été mesurée selon l'échelle d'anxiété du STAI (State-Trait Anxiety).

BY-NC-ND

Cette surveillance de routine représente en plus un coût pour la société. Comme nous le verrons plus tard, plusieurs études illustrent que la majorité des rechutes sont détectées en dehors d'un examen programmé. Il est donc licite de se demander si cette surveillance systématique est justifiée ?

I.3. Rôle du médecin généraliste dans le parcours de soins en oncologie

I.3.1. Le médecin généraliste face au cancer

I.3.1.1 Maillon indispensable

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), le médecin traitant est le référent médical pour la coordination des soins à domicile, aux côtés des autres professionnels de santé de proximité que sont en particulier les infirmiers libéraux, les pharmaciens et les acteurs des réseaux de santé. Pour ce faire, il doit recevoir de la part du médecin spécialiste présentant le dossier en réunion de concertation pluridisciplinaires (RCP) les documents suivants dans un délai rapide : le programme personnalisé de soins, le compte rendu de RCP, le compte rendu d'anatomopathologie et un courrier récapitulatif de sortie après chaque hospitalisation (5). Pendant les traitements, le médecin traitant doit pouvoir gérer en ambulatoire les éventuels effets indésirables, prodiguer les soins de support nécessaires en cas de douleur et d'asthénie, et mettre en place un accompagnement de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne sociale, professionnelle du patient et de ses proches.

Pour les patients en rémission de leur cancer, une surveillance sur le long terme est nécessaire, en alternance entre le médecin traitant et les professionnels impliqués. Elle permet la recherche d'une récidive, de séquelles ou d'effets indésirables tardifs des traitements, le dépistage d'un second cancer (16 % des patients ayant déjà eu un cancer), l'accompagnement socioprofessionnel et le soutien à la personne. Tous ces éléments constitueront un programme personnalisé de l'après cancer.

Au-delà des recommandations de l'HAS et de l'Institut National du Cancer (INCa), le rôle du médecin généraliste dans le parcours de soin du patient atteint de cancer reste encore très variable selon la pathologie, les sites, et la personnalité du patient et des professionnels impliqués. Effectivement, une enquête menée par la Ligue Nationale contre le Cancer (LNC) auprès des médecins généralistes (6), montre que **65% des médecins** interrogés observent **la forte progression** des cancers dans leur activité. Ils rapportent que les **principaux symptômes motivant une consultation** auprès des médecins généralistes sont : les effets secondaires des thérapeutiques, l'anxiété et la fatigue. Après l'annonce du diagnostic de

BY-NC-ND

cancer, les médecins généralistes disent conserver une relation étroite avec leurs patients dans **95% des cas**.

Cette augmentation du rôle des médecins généralistes dans le parcours de soins des patients cancéreux est plurifactorielle et peut être aussi liée à une implication plus importante des médecins généralistes, à une délégation du suivi post thérapeutique plus actuelle des spécialistes, à une autonomie plus importante des patients de mieux en mieux éduqués sur leur maladie et les traitements et aussi à une augmentation du recours aux soins spécifiques de personnes âgées.

Toutefois 70% des praticiens interrogés estiment que leur place dans la prise en charge des cancers n'est pas reconnue à sa juste valeur en citant des termes comme : rôle « tampon », manque de reconnaissance, faible rémunération en fonction du temps passé, manque d'informations lors de la prise en charge thérapeutique…

La reconnaissance des médecins généralistes est-elle une réalité ou une utopie ?

I.3.1.2 Relation ville- hôpital

Elle est parfois difficile avec une interface non optimale. Ainsi l'enquête de la LNC rapporte que **seulement 48% des médecins généralistes se disent satisfaits** de l'information qui leur est délivrée par leurs confrères spécialistes lors de la prise en charge de patients présentant un cancer. Ils sont **84%** à estimer que la formalisation d'un contenu minimal du courrier récapitulatif de sortie est, totalement ou partiellement, une réponse pertinente au besoin de partage des données médicales entre professionnels de santé. Même s'il existe un renforcement des contacts entre les médecins généralistes et leurs patients, une fois le diagnostic posé, certains médecins généralistes regrettent une certaine forme de « captation » de leur patient par l'équipe spécialisée qui le prend en charge. Dans ces interfaces, on peut se questionner sur le rôle et l'intérêt des réseaux pour fluidifier et faciliter le transfert d'information.

Le dossier communicant de cancérologie (DCC), développé pour faciliter la coordination des soins entre les professionnels de santé et la continuité des prises en charge des patients (7), est un outil de partage des informations irrégulièrement implanté et en réalité qui favorise peu les échanges entre les professionnels harassés par leur charge de travail.

BY-NC-ND

I.3.2. L'évolution du parcours de soins : les recommandations sur le suivi alterné

Le suivi alterné est, au-delà d'une formule politiquement correcte, une solution recommandée par les autorités de santé pour alléger la charge de travail des spécialistes en nombre insuffisant dans ces pathologies graves comme le cancer ou les hémopathies malignes et pour alléger le coût pour la société. Cette prise en charge doit être organisée sur libre consentement des patients en évitant de les réorienter systématiquement vers le spécialiste. Concrètement, la personne malade peut alterner les rendez-vous de consultation de suivi avec comme objectifs communs, le dépistage de la rechute, les soins de support et l'accompagnement entre le spécialiste avec des objectifs d'échange ciblés, et le médecin de famille avec d'autres objectifs plus généraux.

Ouvert à tous, dès lors que leurs médecins de ville sont enregistrés au sein d'un réseau, le suivi alterné est en général proposé après les traitements hospitaliers.

Du côté des soignants, la formule amène de réels avantages. Le bénéfice principal est le gain de temps. Avec le nombre croissant de patients, les consultations se multipliant, devenant de plus en plus rapides, il est urgent de retrouver un équilibre pour redonner des consultations de qualité aux patients : une formule qui satisfait tout autant les médecins généralistes que les patients. Le suivi alterné permet de remettre la médecine générale au centre du suivi post-thérapeutique en oncologie, vœu cher au Plan Cancer 2 (6).

Du coté des patients, même s'il n'est pas toujours simple de couper le cordon, de s'affranchir de la sécurité apportée par l'hôpital, le suivi alterné peut permettre cependant de réaliser un « sevrage » en douceur. C'est aussi une façon de réintégrer sa vie doucement et de reprendre pied dans le quotidien.

BY-NC-ND

II. Méthodologie

II.1. Etude rétrospective, descriptive, multicentrique, fondée sur la base de données régionales

II.1.1. Description

Le but de cette étude est de réaliser une analyse de la survie des patients en première rechute de LDGCB en rémission complète, dépistée sur un symptôme clinique versus des rechutes dépistées sur un examen systématique.

Hypothèse :

Le suivi clinique permet le dépistage des rechutes dans une grande majorité des LDGCB, avec cependant des nuances de sous population à risque plus élevé de rechute qu'il reste à définir.

II.1.1.1 Objectif principal

Evaluer si le suivi clinique sans imagerie systématique permet un dépistage des rechutes de lymphomes, sans perte de chance sur la survie globale et la survie sans évènement, chez les patients en rémission complète.

II.1.1.2 Objectifs secondaires

Evaluer si le dépistage par imagerie systématique des rechutes de lymphome permet un diagnostic plus précoce selon le stade d'extension d'Ann Arbor ?

Evaluer si les pratiques de dépistage par imagerie systématique des rechutes de lymphome permettent un diagnostic plus précoce selon l'âge du patient supérieur ou inférieur à 75 ans ?

Evaluer l'impact sur la survie globale d'un dépistage systématique des rechutes par imagerie selon la période de rechute <6mois, 6-12 mois, 12-24 mois et supérieure à 24 mois.

II.1.2. Comité de pilotage

Un comité constitué de plusieurs médecins, d'assistants de recherche clinique et de statisticiens a piloté ce travail.

BY-NC-ND

II.1.3. Sélection des dossiers

Les dossiers ont été sélectionnés à partir de la Structure Régionale de Référence des Lymphomes en Limousin (SRRL), selon la base de données de l'Unité de Recherche Clinique en Hématologie (l'URC-H).

II.1.4. Recueil des données

Les données ont été recueillies par un opérateur unique, à partir de données du dossier-patient papier, et du dossier informatisé du logiciel Crossway. Les données spécifiques ont été extraites et colligées dans un tableau Excel.

II.1.5. Description des données

Données démographiques patients

- Date de naissance du patient
- Tranche d'âge : âge supérieur à 75 ans
- Sexe du patient
- Date et âge du patient lors de son décès
- Date et âge du patient au diagnostic initial et à la première rechute
- Nombre de décès dans les 24 premiers mois de la 1ére rechute
- Département d'habitation

Données médicales patients

- Stade Ann Arbor au diagnostic initial et à la première rechute
- Performance Status (PS) initial et à la première rechute
- Taux de LDH ≥ normale à l'initial et à la première rechute
- Nombre de sites extra-ganglionnaire à l'initial et à la rechute
- Index de Pronostic International (IPI) et ajusté à l'âge (IPIaa) initial et à la rechute
- Date de la première réponse complète
- Mode de découverte de la première rechute
- Histologie de la rechute

BY-NC-ND

Hémopathies malignes

- Patient connu du service d'Hématologie du CHU : suivi exclusif ou en réseau
- LNH à grandes cellules B, avec une première rechute après réponse complète
- Mode de diagnostic de la rechute :

  1. Symptomatique : sur un symptôme du patient, ayant abouti à un examen clinique par le médecin traitant ou spécialiste, qui a conduit à des examens complémentaires

  2.Surveillance programmée par Imagerie médicale et/ou biologie : prévue systématiquement dans le suivi, donc sans point d'appel clinique.

II.1.6. Analyse statistique des données

L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel JMP 10 de SAS Institute Inc. Les variables qualitatives sont exprimées en nombres ou en pourcentages de la population totale et comparées par le test du Chi2. Les résultats des variables quantitatives sont exprimés en médiane, min/max et elles sont comparées par le test des rangs de Wilcoxon. La survie a été estimée par la méthode Kaplan Meier. La survie entre les groupes étant comparée avec le test de Log Rang.
Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.

BY-NC-ND

III. Résultats

III.1. Diagramme des flux

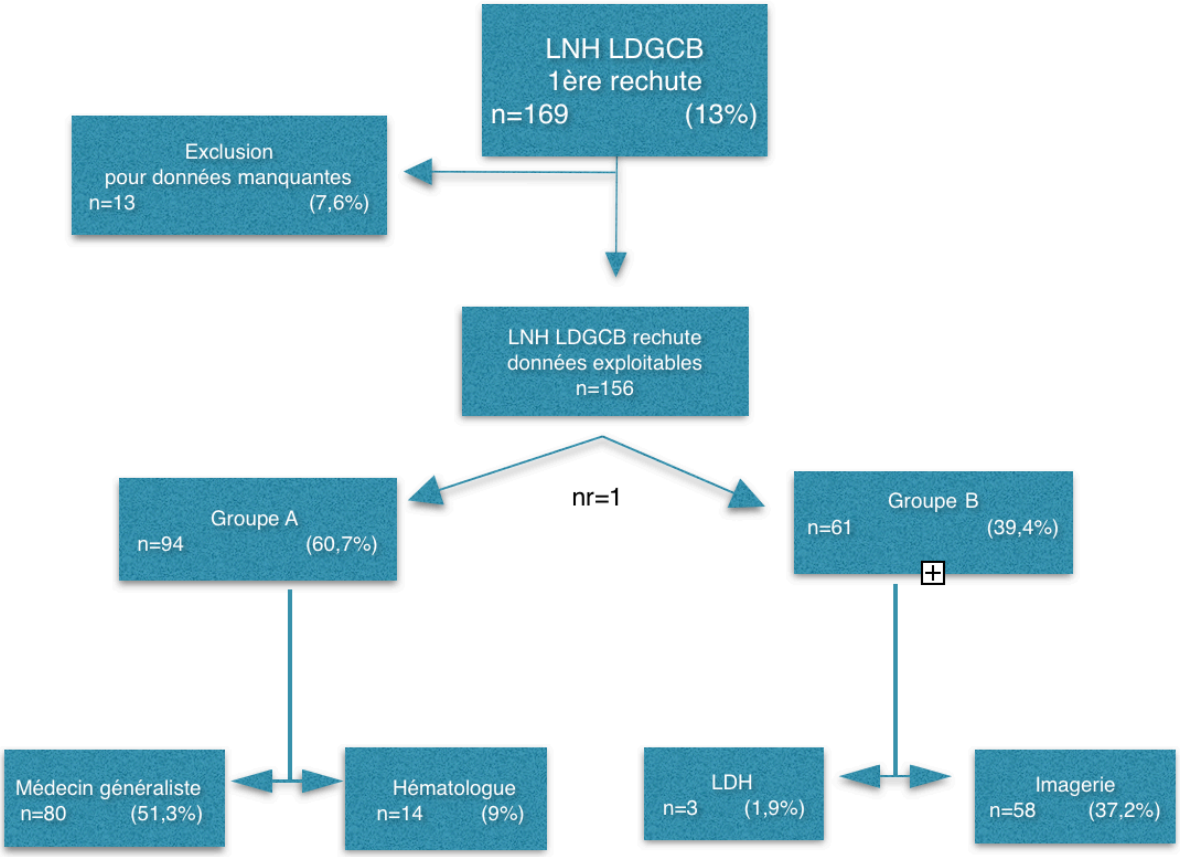


Figure 1 : Diagramme des flux

. Groupe A : Rechute dépistée sur un symptôme

. Groupe B : Rechute dépistée sur un examen complémentaire systématique

. Imagerie permettant le dépistage de la rechute :

- Pet scan/TDM n=27 (17,3%)
- TDM n=25 (16%)
- IRM cérébrale n=3 (1,9%)
- Echographie abdominale n=2 (1,3%)
- Radiographie thorax n=1 (0,6%)

BY-NC-ND

La sélection de l'échantillon de cette étude a été réalisée à partir des 3381 patients atteints de LNH inclus dans la base de données de l'Unité de Recherche Clinique du service d'Hématologie Clinique et de Thérapie Cellulaire du CHU de Limoges dédiée aux LNH appelée Structure Régionale de Référence des Lymphomes du Limousin (SRRL). Parmi les 1260 patients atteints de LDGCB, 169 ont présenté une rechute après une première rémission complète. Parmi eux, 9 ont rechuté avec une histologie différente de l'histologie initiale : folliculaire grade 3A n=1, LNH de bas grade non folliculaire n=1, lymphoplasmocytaire n=2, zone marginale n=3, folliculaire n=2. Un nombre restreint de patients (n=13) ont été exclus de l'étude pour des données manquantes : changement de lieu de prise en charge ou données insuffisantes après consultation du dossier médical.

Selon le mode de dépistage de la première rechute de LDGCB, nous avons constitué 2 groupes de patients : groupe A constitué de 94 patients dont le dépistage reposait sur un symptôme clinique découvert soit par le médecin généraliste, soit par l'hématologue et groupe B : 61 patients pour lesquels la rechute a été dépisté par examen complémentaire systématique. Ainsi, nous pouvons constater sur les 156 patients analysables, que la majorité, soit 61%, ont présenté une première rechute identifiée en dehors d'un examen complémentaire systématique pré-programmé qui n'a dépisté que 39% des rechutes des LDGCB.

BY-NC-ND

III.2. Analyse descriptive des caractéristiques des patients de l'échantillon au diagnostic initial

Tableau 1 : Caractéristiques des patients au diagnostic initial

Caractéristiques	Nombre n=156	%
Âge (ans) - **Médiane** - **Min-max**	**67** **[24-93]**	
Âge > 75 ans	**45**/156	**28,9**
Sexe masculin **- sexe ratio**	**85**/156 **1,19**	**54,5**
LDH ≥ normale	**80**/146	**54,8**
Ann Arbor **- I/II** **- III/IV**	**54**/156 **102**/156	**34,6** **65,4**
≥ 2 Sites extra ganglionnaires	**46**/156	**29,5**
Performance Status ≥ 2	**41**/151	**27,1**
IPI ≥ 2	**109**/154	**70,8**
IPIaa ≥2	**77**/154	**50,0**
Nombre de décès à 2 ans	**39**/156	**25 ,0**

La médiane d'âge de l'échantillon est de 67 ans avec une représentation de patients âgés de plus de 75 ans de 29%. Un performance status <2 est préservé chez plus de 110 patients soit 73% des patients, mais les LDH sont élevées chez plus de la moitié de l'échantillon. Il s'agit de patients en stade avancé de leur maladie au moment de leur diagnostic car 102 patients, soit 65%, ont un stade Ann Arbor disséminé III/IV et presqu'un tiers, soit 30%, soit 46 patients, ont 2 ou plus de localisations extra-ganglionnaires. Le score de gravité international (IPI) est supérieur ou égal à 2 dans 71% des cas, (109 patients), mais cela n'est pas seulement lié à l'âge avancé de cette cohorte car le score IPI ajusté à l'âge (IPIaa) reste en stade avancé pour la moitié de l'échantillon. Le nombre de décès à 2 ans reste cependant à 25%.

BY-NC-ND

III.3. Analyse descriptive des caractéristiques des patients de l'échantillon à la rechute

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à la rechute

Caractéristiques	Total n=156	100%	Groupe A n=94	60,7%	Groupe B n=61	39,4%	p
Âge (ans): -Médiane -Min-max	**71 [24-95]**		**72 [26-95]**		**68 [24-93]**		**0,25**
Âge ≥ 75 ans	**62**/156	**40,0**	**41**/94	**44,0**	**21**/61	**34,0**	**0,25**
Sexe masculin -sexe ratio	**85/156 1,19**	**54,5**	**49/94 1,08**	**52,1**	**36/61 1,44**	**59,0**	**0,24**
LDH rechute ≥ normale	**74**/144	**51,4**	**45**/86	**52,3**	**29**/58	**50,0**	**0,78**
Ann Arbor - I/II - III/IV	**65**/155 **90**/155	**41,9 58,1**	**37**/94 **57**/94	**39,4 60,6**	**27**/60 **33**/60	**45,0 55,0**	**0,49**
≥ 2 Sites extra ganglionnaires	**42**/155	**27,1**	**25**/94	**26,6**	**17**/60	**28,3**	**0,81**
PS rechute ≥ 2	**41**/152	**27,0**	**31**/92	**37,7**	**10**/60	**16,7**	**0,02**
IPI rechute ≥ 2	**104**/146	**71,2**	**67**/91	**73,6**	**37**/55	**67,2**	**0,41**
IPIaa rechute ≥ 2	**68**/146	**46,6**	**48**/91	**52,7**	**20**/55	**36,4**	**0,05**
Nombre de décès à 2 ans post rechute	**83**/156	**53,2**	**54**/94	**57,5**	**29**/61	**47,5**	**0,99**

Parmi les 156 cas analysables, 94 patients, soit 61%, ont une rechute détectée sur un symptôme clinique, soit par le médecin généraliste soit par l'hématologue versus 61 patients qui ont une rechute détectée par une imagerie systématique (39%). Les examens systématiques ayant permis le dépistage d'une rechute se répartissent en TEP scan/TDM n=27 (17%), TDM n=25 (16%), IRM cérébrale n=3 (2%), échographie abdominale n=2 (1%), radiographie du thorax n=1 (0,6%).

La survenue de la rechute survient pour une médiane d'âge de 71 ans, soit 4 ans après le diagnostic initial. Bien que non statistiquement significatif, on note une tendance à un dépistage moins précoce dans le groupe A chez les patients symptomatiques avec une survenue en médiane à l'âge de 72 ans soit 5 ans après le diagnostic initial versus une médiane d'âge à 68 ans pour le groupe B, soit 1 an après le diagnostic initial.

Le taux de LDH ≥ normal global est de 51% : 52% dans le groupe A versus 50% dans le groupe B. La majorité des rechutes sont à un stade avancé de la maladie avec 58% à un stade

BY-NC-ND

Ann Arbor de III / IV : 60% dans le groupe A versus 55% dans le groupe B, un IPI ≥ 2 de 71% : 74% dans le groupe A versus 67% dans le groupe B.

Le PS à la rechute est significativement différent car nettement supérieur (PS ≥ 2) dans le groupe A symptomatique avec 31/92 patients (38%) comparativement au groupe B dépistés systématiquement avec seulement 10/60 patients (17%) (p=0,02).

De même, le pronostic IPIaa est significativement différent, car nettement plus péjoratif (IPIaa≥2) dans le groupe A avec 48/91 patients (53%) versus 20/55 patients (36%) pour le groupe B (p=0,05).

Cependant il n'y a pas de différence statistiquement significative du nombre de décès à 2 ans après la rechute entre le groupe A avec 54/94 patients décédés (58%) versus dans le groupe B 29/61 patients décédés (48%).

III.4. Analyse descriptive et comparative des caractéristiques de patients selon leur tranche d'âge

Compte tenu d'un pourcentage de 28,9% de patients âgés de plus de 75 ans, nous avons recherché la répartition dans chaque groupe A et B de la cohorte des sujets âgés de plus de 75ans.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients à la rechute selon la tranche d'âge de 75 ans

	groupe A n=94			groupe B n=61		
Caracteristiques	<75 ans n=53 56%	≥75 ans n=41 44%	P	<75ans n=40 66%	≥75ans n=21 34%	P
Âge (ans) : - Mediane - Min-Max	61 26-74	80 75-95	<0,0001	63 24-74	80 75-93	<0,0001
Sexe masculin - sexe ratio	34/53 64,0 1,8	15/41 37,0 0,6	0,008	27/40 67,5 2,07	9/21 42,9 0,75	0,06
LDH rechute ≥ normale	21/50 42,0	24/36 66,7	0,02	18/39 46,2	11/19 57,9	0,40
Ann Arbor - I/II - III/IV	23/53 43,4 30/53 56,6	14/41 34,2 27/41 65,9	0,36	17/39 43,6 22/39 56,4	10/21 47,6 11/21 52,4	0,76
≥ 2 Sites extra ganglionnaires	13/53 24,5	12/41 29,3	0,60	11/39 28,2	6/21 28,6	0,97
PS rechute ≥ 2	12/51 23,5	19/41 46,0	0,02	5/39 12,8	5/21 23,8	0,27
IPI rechute ≥ 2	31/52 59,6	36/39 92,3	0,0005	20/37 54,1	17/18 94,4	0,002
IPIaa rechute ≥ 2	21/52 40,4	27/39 69,4	0,0064	12/37 32,4	8/18 44,4	0,38
Décès à 2 ans post rechute	22/53 41,5	32/41 78,0	0,0004	19/40 47,5	10/21 47,6	0,99

BY-NC-ND

La répartition des patients âgés de plus de 75 ans dans les 2 groupes de suivi est légèrement supérieure dans le groupe A soit 44 % (41/94) versus 34% (21/61) dans le groupe B avec une médiane d'âge de 80 ans dans les 2 groupes A et B des plus de 75ans. La médiane d'âge des plus jeunes dans le groupe A est 61 ans versus 63 ans dans le groupe B.

Il n'est noté aucune différence significative entre les patients les plus et les moins âgés dans les 2 groupes concernant le stade Ann Arbor III/IV avec respectivement 27 /41 (66%) versus 30/53 (57%) dans le groupe A, et 11/21 (52%) versus 22/39 (56%) dans le groupe B. Il en est de même pour les sites extra-ganglionnaires ≥2 avec respectivement 12/41soit 29% versus 13/53 (24%) dans le groupe A, et 6/21 (29%) versus 11/39 (28%) dans le groupe B.

Par contre, il est noté une différence significative dans le groupe A concernant le taux de LDH supérieur à la normale : 67% des plus de 75 ans versus 42% chez les moins de 75 ans (p=0,02), avec une tendance uniquement dans le groupe B : 58% des plus de 75 ans versus 46% chez les moins de 75 ans (p=0,40).
De même, un PS inférieur à 2 est statistiquement plus fréquent dans le groupe A, chez les moins de 75 ans avec 39/51 patients soit 76% comparativement aux plus de 75 ans du même groupe avec 22/41 soit 54% (p=0,02) avec une tendance uniquement dans le groupe B, 34/39 patients soit 87% des moins de 75 ans, versus 16/21 patients soit 76% des plus de 75 ans (p=0,27).
Un IPI ≥2 est aussi statistiquement différent dans le groupe A, car touchant pratiquement tous les patients de plus de 75 ans, 36/39 patients soit 92%, à l'opposé présent chez 31/52 patients soit 60% des patients de moins de 75 ans (p=0,0005), de même dans le groupe B, 17/18 patients, soit 94% des plus de 75 ans, versus 20/37 patients, soit 54% des moins de 75 ans (p=0,002).
Lorsque l'on évalue les facteurs pronostics avec l'IPIaa dans le groupe A, il reste significativement plus élevé chez les sujets âgés à 27/39 patients soit 70%, versus 21/52 patients soit 40% des plus jeunes (p=0,0064) Cette différence n'est pas retrouvée dans le groupe B.

Le nombre de décès à 2 ans post rechute est statistiquement différent dans le groupe A, avec 32/41 patients de plus de 75 ans, soit 78% décédés dans les 2 ans post rechute, versus 22/53 patients de moins de 75ans soit 41%(p=0,0004). La différence n'est pas significative dans le groupe B(p=0,99).

BY-NC-ND

III.5. Survie globale à 2 ans et Event Free Survival (EFS)

III.5.1. Survie globale à 2ans

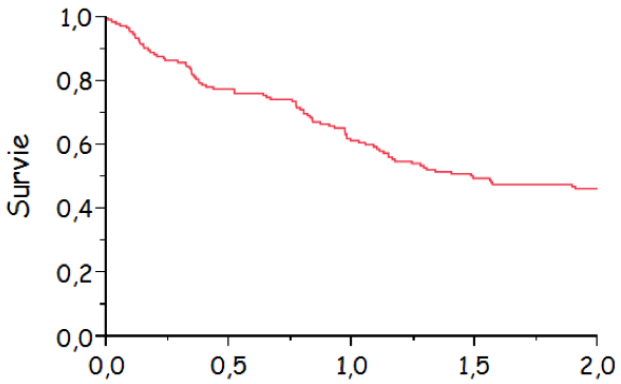


Figure 2 : Survie globale (années) de l'échantillon des patients (n=156) à 2ans par une courbe de Kaplan Meier

La survie globale à 2 ans de l'échantillon étudié est de 47%.

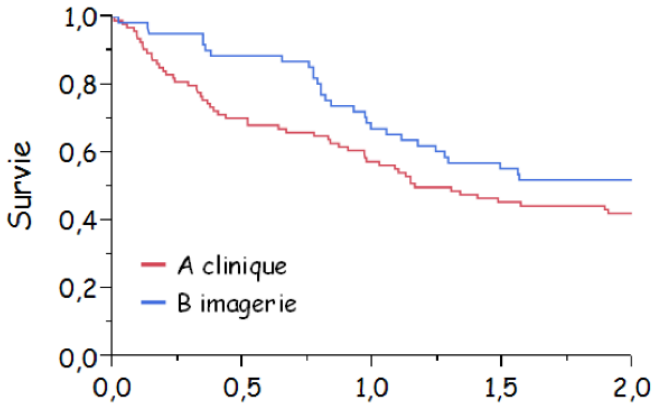


Figure 3 : Survie globale (années) des patients à 2 ans du groupe A (patients symptomatiques n=94) et groupe B (dépistage systématique n=61) par une courbe de Kaplan Meier

La survie globale du groupe A à 2 ans concernant les 94 patients est de 42% non significativement différente de la courbe de survie globale des 61 patients du groupe B qui est à 52 % (p=0,11).

BY-NC-ND

III.5.2. Event Free Survival (EFS)

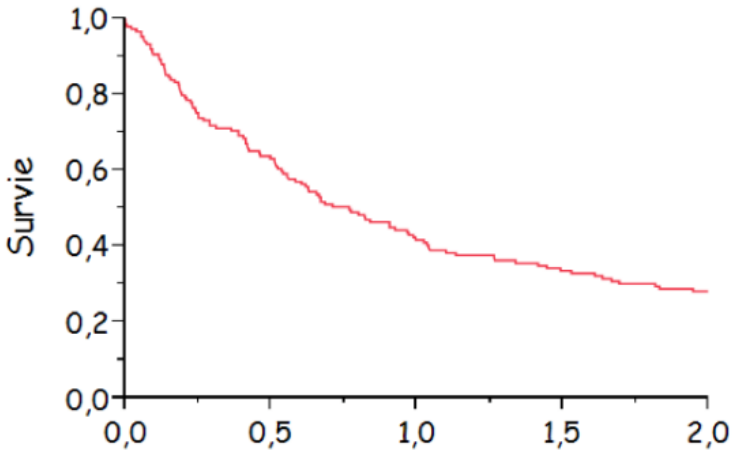


Figure 4 : Courbe EFS globale (années)

La survie sans évènement à 2 ans de l'échantillon étudié est de 27%.

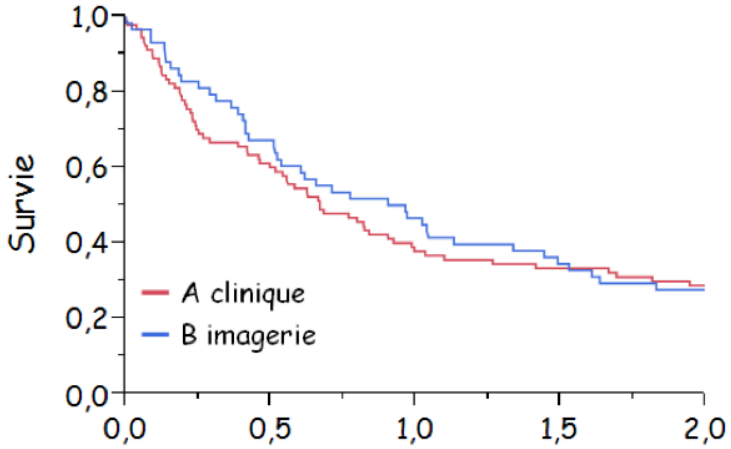


Figure 5 : Courbes EFS comparant groupe A (n=94) et groupe B (n= 61)

La survie sans évènement à 2 ans du groupe A concernant les 94 patients est de 28% non significativement différente de la survie globale du groupe B avec 26 % sur 61 patients (p=0,79).

BY-NC-ND

III.6. Délai de survenu des premières rechutes

Tableau 4 : Répartition du délai de survenue des premières rechutes

Rechute	Total patient		Groupe A		Groupe B		p
	n	%	n	%	n	%	
< 6mois	55	35,3	30	31,9	25	41,0	0,25
6-12mois	24	15,4	12	12,8	12	19,7	0,25
12-24mois	25	16,0	15	16,0	10	16,3	0,72
≥24mois	52	33,3	37	39,3	14	23,0	0,02
Total	156	100	94	100	61	100	0,14

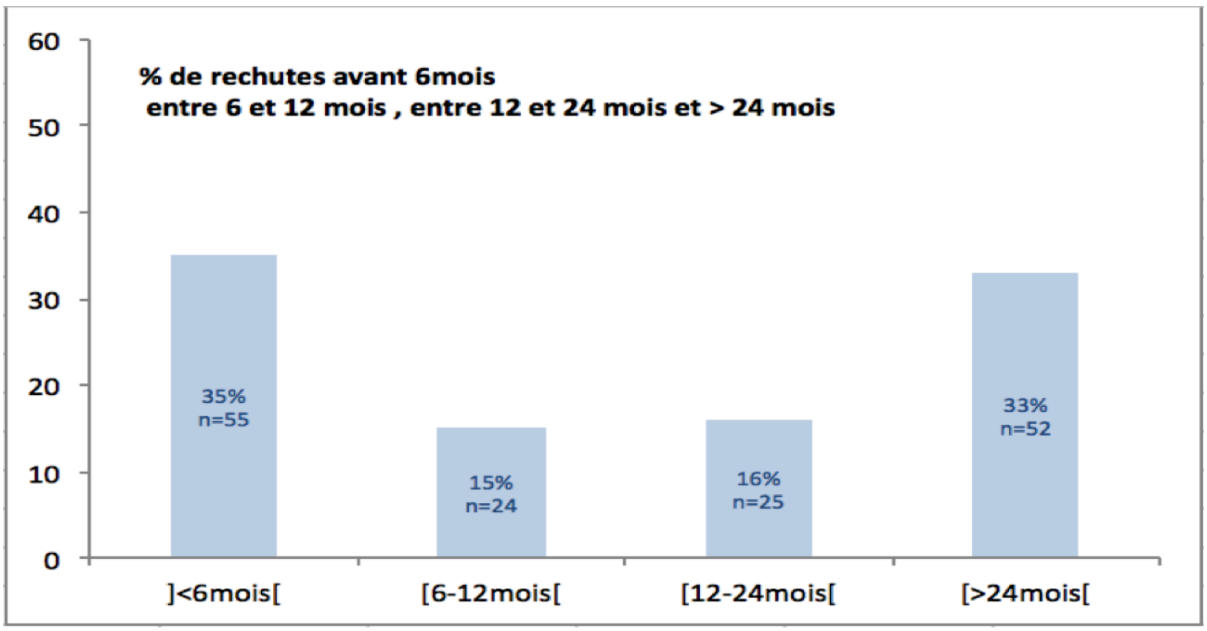


Figure 6 : Pourcentage de rechutes de la cohorte (n=156), selon les différents temps : 6 mois, 6-12mois, 12-24mois et plus de 24 mois

BY-NC-ND

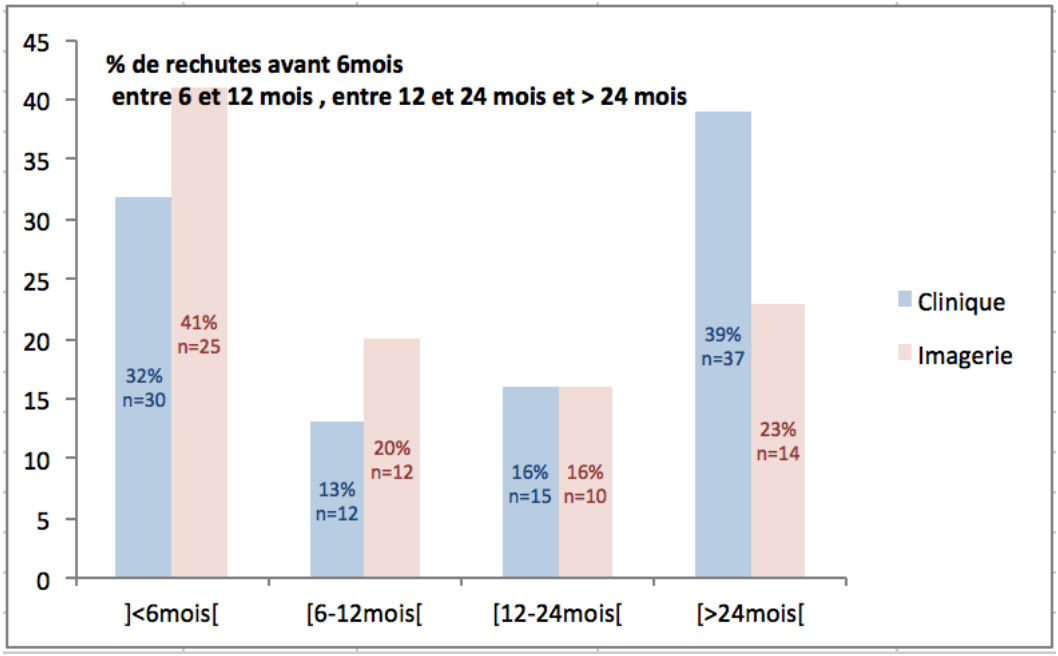


Figure 7 : Pourcentage de rechutes dans les différents groupes selon les différents temps de survenue : 6 mois, 6-12mois, 12-24mois et plus de 24 mois

Les rechutes que nous étudions surviennent dans les 24 premiers mois suivant la rémission complète (104 patients /156) soit 67% répartis à 61% dans le groupe A et 77% dans le groupe B. Les rechutes tardives au-delà de 24 mois, représentent que 33% des rechutes irrégulièrement réparties, soit 39% dans le groupe A et 23% dans le groupe B, ce qui est la seule différence statistiquement significative (p à 0,02).

BY-NC-ND

III.7. Survie selon le délai de survenue de la rechute

III.7.1. Répartition des décès selon les temps de rechute

Tableau 5 : Pourcentage de patients décédés dans les 24 mois de la rechute selon la nature de la rechute

Rechute	Nombre de décès		Patients décédés Groupe A		Patients décédés Groupe B		p
	n	%	n	%	n	%	
<6 mois	43	51,8	26	48,1	17	58,6	0,09
6-12 mois	11	13,2	7	13,0	4	13,8	0,22
12-24 mois	12	14 ,5	8	14,8	4	13,8	0,63
≥24mois	17	20,5	13	24,1	4	13,8	0,65
Total	83	100,0	54	100,0	29	100,0	0,25

Le p global est de 0,25. Il n'existe pas de différence significative dans les pourcentages de décès selon la précocité de la rechute.

Parmi les 83 patients décédés dans les 2 ans après la prise en charge de la rechute, 52% sont des rechutes précoces survenues dans les 6 mois de la réponse complète. Les résultats sont semblables dans le groupe A, avec 26/54 patients (48%) et dans le groupe B, avec 17/29 patients (59%).

BY-NC-ND

III.7.2. Survie selon les temps de rechutes

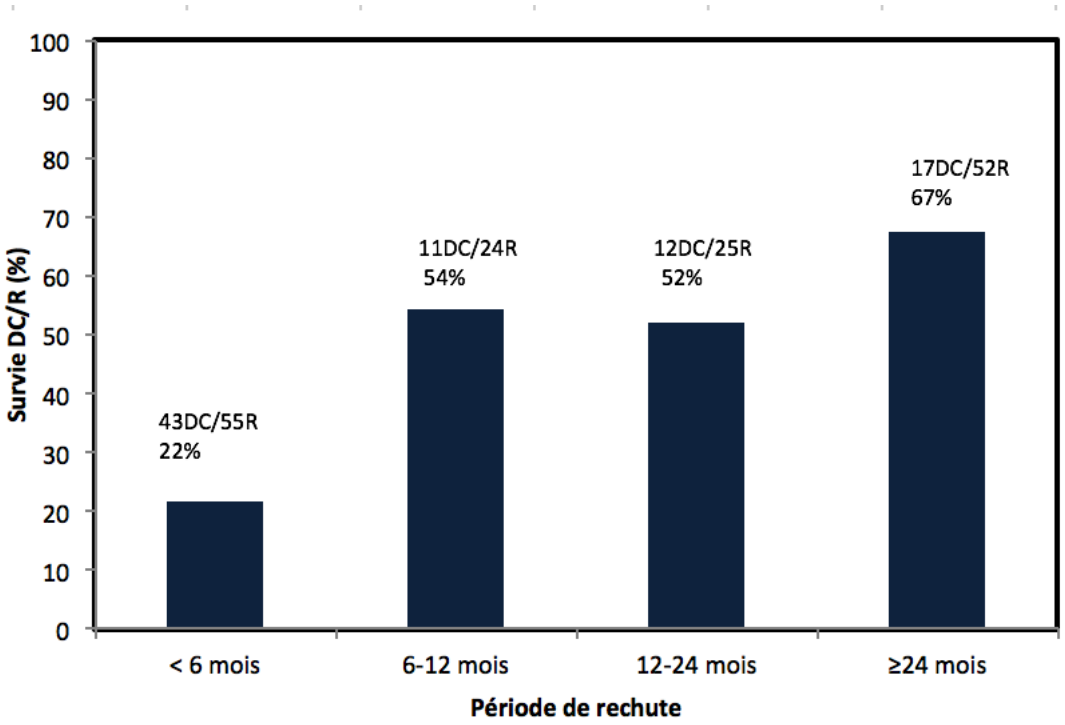


Figure 8 : Survie à 24 mois selon la période de rechute, DC=décès, R=rechute

La survie globale à 2 ans de l'échantillon étudié est de 22% pour une rechute dans les 6 mois de la réponse complète ; de 54% pour une rechute les 6-12mois ; de 52% pour une rechute dans les 12-24mois et de 67% pour une rechute au-delà des 24 mois.

BY-NC-ND

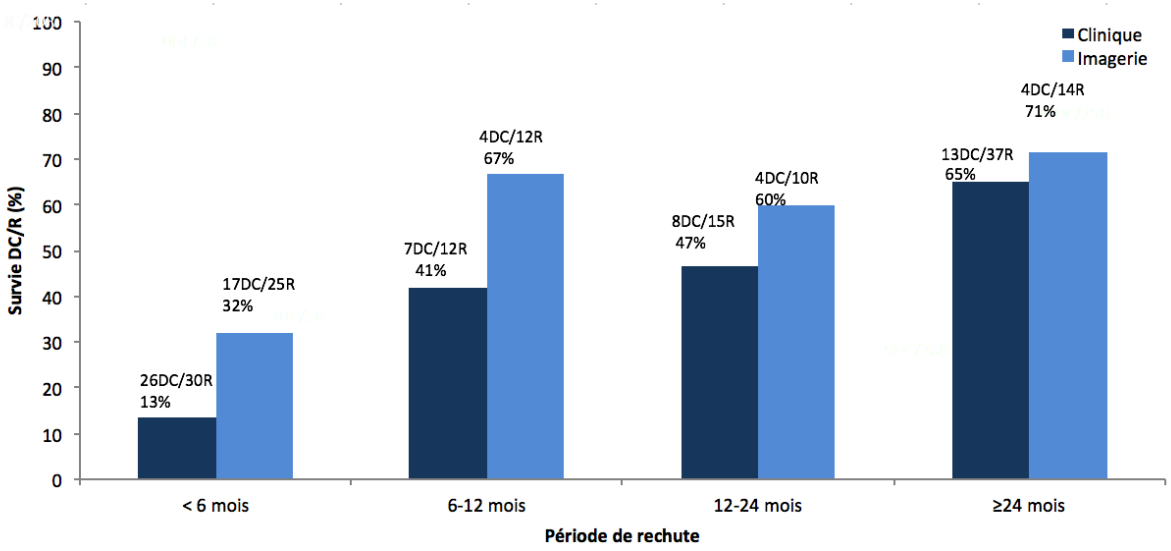


Figure 9 : Survie à 24 mois selon la période de rechute et selon les groupes clinique et imagerie, DC= décès, R=rechute

Dans le groupe A, la survie à 2 ans pour une rechute dans les 6 mois de la réponse complète est de 13%, 41% pour une rechute dans les 6-12mois, 47% pour une rechute dans les 12-24mois, 65% pour une rechute à plus de 24 mois.

Dans le groupe B, la survie pour une rechute dans les 6 mois de la réponse complète est de 32%, 67% pour une rechute dans les 6-12mois, 60% pour une rechute dans les 12-24 mois et de 71% pour une rechute à plus de 24 mois.

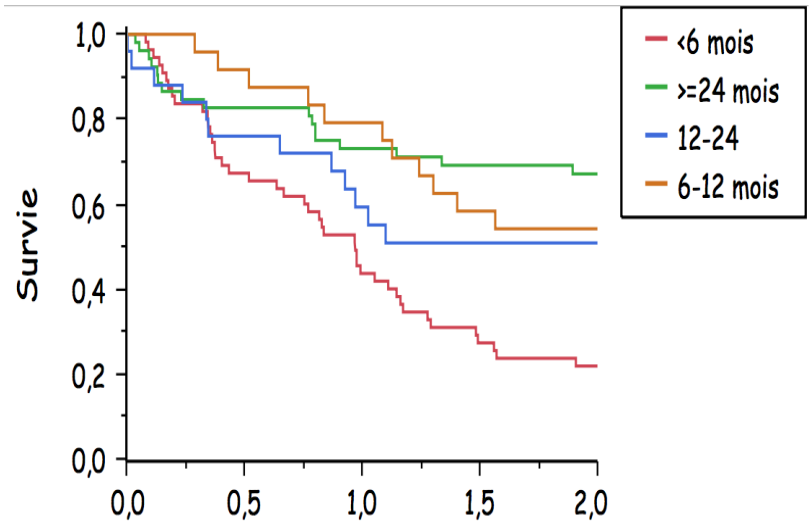


Figure 10 : Courbe de survie à 2ans en fonction des différents temps de rechute (p=0,0001)

BY-NC-ND

Il existe une différence statistiquement significative de survie en fonction du moment de rechute en faveur des rechutes survenant à ≥24 mois.

La survie à 2 ans de la rechute pour les patients ayant une rechute à <6 mois de la réponse complète est de 21%, entre 6-12 mois elle est de 54%, entre 12-24 mois de 51%, et de 67% pour les ≥ 24 mois.

III.7.3. Survie à 2 ans chez les patients ayant rechuté avant 12 mois

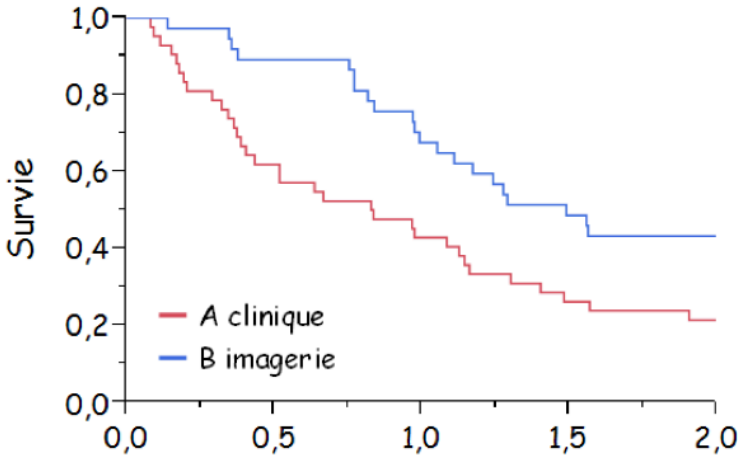


Figure 11 : Survie à 2 ans chez les patients ayant rechuté avant 12 mois

La survie globale du groupe A à 2 ans concernant les 42 patients ayant rechuté avant 12 mois est de 19% significativement inférieure à la survie globale du groupe B avec 41 % sur 37 patients (p=0,005).

BY-NC-ND

III.7.4. Survie à 2 ans chez les patients ayant rechuté avant 6 mois

On s'est intéressé à la survie globale à 2 ans de la rechute chez les patients ayant une rechute à <6 mois de la réponse complète dans chaque groupe.

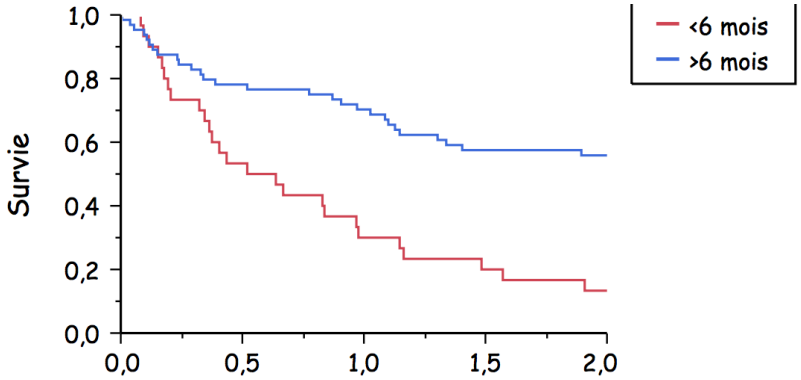


Figure 12 : Survie à 2 ans chez les patients ayant rechuté avant 6 mois dans le groupe A (p=0,0001)

La survie à 2 ans dans le groupe A des patients rechutant à <6 mois est statistiquement inférieure avec 13% versus 55% pour les >6 mois.

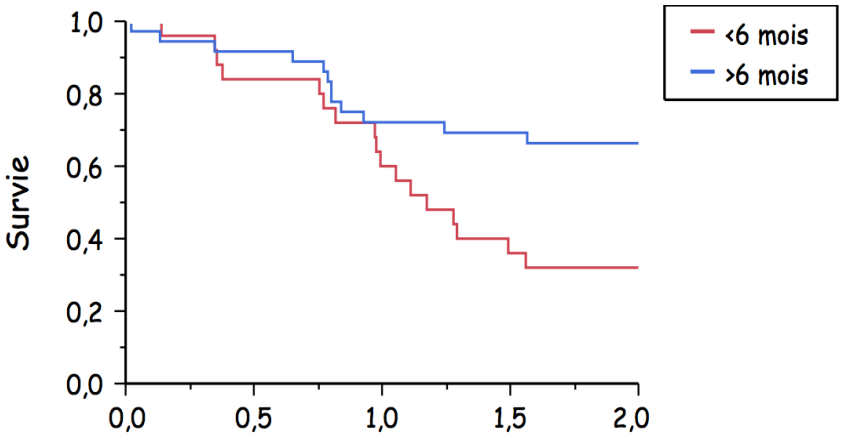


Figure 13 : Survie à 2 ans chez les patients ayant rechuté avant 6 mois dans le groupe B (p=0,11)

La survie à 2 ans dans le groupe B des patients rechutant à <6 mois n'est pas statistiquement différente des patients rechutant à >6 mois avec 32% versus 66%.

BY-NC-ND

IV. Discussion

Dans les lymphomes agressifs, tels les LDGCB, pathologie chimiosensible mais avec un taux de rechute élevé à 2 ans, la pertinence d'un dépistage des rechutes par une imagerie systématique en période de rémission fait l'objet de débats récents dans la littérature. Les données issues essentiellement de cohortes protocolaires nord-américaines et européennes ont apporté des éléments concordants mais aussi contradictoires. Notre étude avait comme objet de rechercher si les résultats étaient reproductibles avec des patients atteints de LDGCB dans une cohorte issue des pratiques courantes d'un service d'hématologie.

Notre travail, effectué à partir de l'observatoire des LNH du Limousin, a cherché à évaluer la justification de l'imagerie systématique dans une cohorte de patients de LNH pris en charge dans la vie courante, qu'ils soient inclus ou non dans un protocole de recherche clinique. Parmi les 156 patients identifiés en première rechute dans notre cohorte, les deux tiers définis comme le groupe A ont été détectés sur un symptôme clinique le plus fréquemment par le médecin de famille ou par l'hématologue. L'imagerie ou moins fréquemment la biologie a permis de dépister la rechute chez uniquement 1/3 des patients asymptomatiques définis comme le groupe B. La survenue d'un symptôme évocateur comme une adénopathie, sur un site initialement atteint ou à distance, une splénomégalie, des signes généraux ou moins typiques, chez un patient en rémission d'un lymphome agressif de type LDGCB, doit conduire à la prescription d'examens complémentaires associant dosage du taux de LDH et d'imagerie orientée par le symptôme. Ainsi ces résultats sont en cohérence avec les données de la littérature actuelle, chez des patients protocolaires, comme dans la série rapportée en 2014 par Thompson et al. qui rapportent que 64 % des rechutes d' une série de 680 LDGCB ont été identifiées en dehors d'une visite de suivi programmée **(8)**. Nos données sont proches de celles de El Galaly TC et al. qui, la même année, identifient 64% de patients atteints de LDGCB et de Lymphomes Hodgkinien sur une série de 258 cas dont la rechute a été détectée sur un symptôme (9).

En termes de caractéristiques initiales des DLCB, notre série de patients est comparable à celle de Thompson de la Mayo Clinic et à celle d'El Galaly en termes de sex ratio avec respectivement une prépondérance masculine de 54,5% dans notre série versus 53% et 50% ; un pourcentage proche de stade avancé Ann Arbor III/IV de 61% versus 65% et 67%, un taux de LDH ≥normale identique à la série de la Mayo Clinic à 55% et 43%. Notre série diffère par une médiane d'âge supérieure de 67 ans versus 63 ans et 62 ans et se rapproche de celle menée dans la Cohorte de Lyon qui est de 66 ans. Nos données diffèrent avec un pourcentage plus élevé de sites extra-nodales ≥2 soit 29% versus19% et 58% (indépendamment du nombre

BY-NC-ND

de sites touchés). Comme attendu dans des données non protocolaires, notre série comporte un nombre plus élevé de formes graves selon l'IPI ≥2 soit 71% versus 64% et 41%(pour IPI≥3) ((9)(8)).

A la rechute, les caractéristiques de notre échantillon sont comparables avec l'étude menée par Liedtke, au Mémorial Sloan-Kettering Cancer Center : sur les 108 patients en rechute de LNH, pour 22% le diagnostic s'est fait par une imagerie de routine versus 70% par des symptômes ou une anomalie à l'examen physique. Au moment de la rechute, notre série de patients est comparable en termes de sex ratio avec respectivement une prépondérance masculine de 54% dans notre série versus 56%, un taux de LDH ≥normale de 51% versus 48%, un taux de IPIaa ≥2 de 46% versus 52%. Nos données diffèrent, avec, comme au diagnostic initial, une médiane d'âge à la rechute plus élevée, de 71ans versus 49 ans, et un taux de stade Ann Arbor III /IV de 58% dans notre étude versus 75%(10).

Les pratiques de dépistage de la rechute usuellement effectuées par notre équipe comportent la surveillance des LDH et une imagerie tous les 3 ou 4 mois la première année suivant la réponse complète mais s'allège progressivement pour ne plus être effectuée au-delà de 2 ans en dehors d'un rationnel spécifique. Dans le groupe B, il n'y a pas eu d'inégalité d'accès à l'imagerie en fonction de l'âge, car 21/62 patients (34%) âgés de plus 75 ans ont eu une rechute dépistée par l'imagerie systématique ce qui est en cohérence avec les résultats de la littérature chez les sujets plus jeunes bien que légèrement inférieur aux dépistages systématiques de notre étude chez les sujets jeunes 40/93 (43%). Par contre chez les sujets âgés de plus de 75 ans, un pourcentage plus élevé de patients 41/62 (66%) a été dépisté devant un symptôme versus seulement 53/93 patients (56%) des patients plus jeunes. Ceci peut refléter l'absence de programmation d'une imagerie systématique de dépistage chez les plus âgés d'une cohorte dont la médiane d'âge est de 80 ans. Il est important de noter que lorsque survient une rechute tardive, les chances de la dépister par une imagerie systématique sont d'autant plus faibles que la surveillance systématique s'amenuise au fil du suivi. Il faut noter l'hétérogénéité du groupe A qui regroupe à la fois des patients dont les rechutes sont les plus tardives car dépistées après l'arrêt de la surveillance systématique de l'imagerie et donc identifiées par un symptôme ou la découverte d'une récidive d'adénopathies aux consultations médicales de surveillance par l'hématologue ou le médecin traitant et des patients dont les rechutes sont très rapides et très bruyantes pour survenir avant même le dépistage systématique.

BY-NC-ND

L'indice de pronostic international ajusté selon l'âge déterminé au moment de la rechute (IPIaa) prédit le devenir des lymphomes, suggérant que le succès de la thérapie de sauvetage pourrait être amélioré par une détection précoce de la rechute. Tout comme l'étude menée par Liedtke, l'IPIaa de notre étude est statistiquement différent entre les 2 groupes, en faveur du groupe B, avec un IPIaa ≥2 respectivement dans le groupe B et le A de: 36% et 53% (p=0,05) dans notre étude versus 21% et 61% (p=0,01) dans celle menée au Mémorial Sloan-Kettering Cancer Center (10). La surveillance par imagerie permettrait- elle, dans certains cas de lymphomes, un meilleur pronostic selon l'IPIaa ?

En termes de survie globale à 2 ans des patients, notre étude ne retrouve pas de différence significative selon le mode de détection (p=0,11). Ces résultats sont en cohérence avec les données des plus grandes séries de la littérature qui ne retrouvent pas de différence significative de survie à 2 ans entre les rechutes de LDGCB diagnostiquées lors d'un examen programmé versus sur un symptôme.

Dans l'étude menée dans la Mayo Clinic (p=0,56) (8), sur 680 patients atteints de DLBCL nouvellement diagnostiqués et traités avec une immunochimothérapie à base d'anthracycline, identifiés à partir de la ressource d'épidémiologie moléculaire (MER) regroupant les bases de données de l'Université d'Iowa / Mayo Clinic , des rechutes ont été observées chez 20% des patients (112 / 552) en rémission post induction. La majorité (64%) des rechutes ont été identifiées avant une visite de suivi. L'imagerie de surveillance n'a détecté une rechute avant l'apparition des manifestations cliniques que chez 1,6% patients soit (9/552).

Ces résultats sont similaires à ceux observés dans la cohorte de Lyon, où l'imagerie n'a identifié que 1,8% soit 4 patients sur 222. Plus important, il n'a pas été observé de différence de survie chez ces patients quelques soit le mode de dépistage (p= 0,25).

Nous sommes aussi en cohérence avec l'étude de Truong, menée sur 163 patients ayant une première rechute de LNH. Parmi ces rechutes 80% ont été détectées sur un symptôme ou une anomalie physique alors que 20% l'ont été sur une imagerie systématique. Il n'existe pas non plus de différence de survie entre les 2 groupes (p=0,66) (11).

Parmi les LNH agressifs, les travaux ont principalement été effectués sur les LDBCB du fait de leur fréquence. Les études ont démontré que la plupart des rechutes de LDGCB, sont diagnostiquées en dehors des consultations de surveillance et donc seulement une minorité des rechutes sont diagnostiquées à un stade préclinique par des examens complémentaires de dépistage. De plus, les rechutes détectées par imagerie ne sont pas associées à une survie

BY-NC-ND

globale supérieure dans les nombreuses études, bien qu'elles soient détectées à un stade plus précoce (8)(11) (12)

Dans la vie courante, où de nombreux patients non protocolaires n'ont pu bénéficier d'un traitement optimal du fait de comorbidités associées ou de fragilités liées à l'âge, à l'environnement social ou psychologique, nous nous sommes questionnés sur la pertinence du maintien d'une imagerie systématique chez ces patients à risque élevé de rechute. Chez eux, la masse tumorale peut ne pas être suffisamment éradiquée, il peut exister une maladie résiduelle élevée infra-clinique, et la rechute survient très précocement dans les 6 premiers mois.

Effectivement notre travail objective que chez les patients en rechute très précoce, la survie post rechute est moins bonne que celle des rechutes tardives (p=0,0001), en cohérence avec la littérature. On note pour les patients ayant rechuté dans les 12 mois suivant la réponse complète, une survie globale significativement supérieure dans le groupe B avec un dépistage systématique que dans le groupe A symptomatique (41% versus 19% avec p=0,005).

Nous avons également pu constater qu'il existe une différence de survie globale entre les patients rechutant avant ou après 6 mois dans le groupe A, avec respectivement 13% versus 55% (p=0.0001). Cette différence n'existe pas dans le groupe B (p=2,5).

Ces données suggèrent qu'il faut se questionner sur la sélection des patients pour lesquels une imagerie systématique serait justifiée par le risque élevé de rechutes précoces. Ce travail est à poursuivre pour établir les critères prédictifs d'une rechute précoce justifiant d'utiliser l'imagerie en surveillance systématique dans le suivi des patients atteints de LDGCB en réponse complète en évaluant dans une étude prochaine s'il existe un lien avec les résultats de la réponse au PET scan intermédiaire.

En termes de risques, il est important de se rappeler que les scanners ne sont pas anodins. Ils exposent les patients aux produits de contraste néphrotoxiques et aux rayonnements ionisants. De plus, la surveillance par imagerie peut conduire à des examens supplémentaires comme des biopsies parfois inutiles. La qualité de vie des patients peut en être affectée, par l'anticipation du résultat associée à une augmentation des niveaux d'anxiété, comme c'est illustré dans l'étude menée par Thompson (13). De plus, la surveillance par imagerie, représente un coût non négligeable pour la société que nous n'avons pas évalué dans notre travail.

Nos résultats démontrent sur une série de patients non sélectionnés qu'il n' y a pas de bénéfice de survie lorsque les rechutes sont détectées avant l'apparition de symptômes ou d'anomalies

BY-NC-ND

à l'examen physique, sauf pour certains groupe de patients, comme dans les séries protocolaires récemment publiées (11)(12)(14)(15).
Tous ces résultats suggèrent à la fois l'importance de l'accompagnement vigilant du médecin de famille dans le dépistage de la rechute et de l'éducation des patients sur les symptômes et les signes cliniques de la rechute.

Le rôle du médecin généraliste dans le parcours de soins du patient atteint d'une maladie chronique mais aussi des pathologies malignes est ainsi central. Il dépend à la fois de la personnalité du professionnel et de son implication auprès du patient. Certains **s'impliquent déjà pleinement** et naturellement dans la prévention et la surveillance de leurs patients. Dans l'enquête auto-déclarative de la LNC, les médecins généralistes s'investissent dans le sevrage tabagique (90%), la vaccination anti-HPV (86%), le dépistage du cancer colorectal (85%), ou du cancer du sein (96%) et l'information sur les dangers liés à l'exposition au soleil (85%). Il est étonnant de noter que, un médecin généraliste sur deux, déclare effectuer des frottis cervico-vaginaux et 41% veillent à leur régularité en les prescrivant.
Mais les médecins généralistes se sentent– ils compétents pour s'impliquer dans le suivi pourtant très simple d'un LNH ?
Chaque généraliste peut poursuivre le développement de cette activité par sa participation à des formations continues en hématologie. Un soutien et une réassurance peuvent être trouvés auprès des réseaux de soins et de référentiels ou de recommandations de bonnes pratiques, ce d'autant que les soins en oncologie impliquent une confiance, un respect et un engagement mutuel, qui sont les fondements de la relation entre le patient et son médecin, relation qui existe souvent déjà depuis plusieurs années. Une étude menée par Thompson et al. en 2010 (13), sur l'évaluation de l'anxiété générée par une surveillance par imagerie systématique, a mis en évidence qu'une relation médecin-patient de qualité était corrélée à une diminution des symptômes d'anxiété, et notamment de ceux d'une éventuelle rechute.

Ainsi dans le suivi de patients atteints de lymphome de Hodgkin, **un suivi alterné** renforce le rôle du médecin généraliste dans le parcours de soins en oncologie et permet de replacer le médecin traitant au cœur du dispositif de soins.
En améliorant son interface avec les services de soins, en appelant les numéros verts, le médecin généraliste est mieux informé des soins apportés à son patient, du déroulement des épisodes hospitaliers et des décisions prises lors des réunions pluridisciplinaires. Il en résulte une meilleure coordination des divers partenaires de santé autour du patient. Au sein de ce réseau, le médecin traitant bénéficie d'une place de choix. Il se trouve être le pivot du dispositif, le chef d'orchestre. Il représente le premier interlocuteur médical du patient. Il joue également un rôle d'intermédiaire avec l'ensemble des médecins spécialistes. Ainsi dans son « Guide du

BY-NC-ND

Parcours de soins Lymphome de Hodgkin classique de l'adulte » de juillet 2013, l'HAS précise que le suivi d'un patient en rémission complète de lymphome hodgkinien peut être, après une période initiale de suivi rapproché par l'équipe spécialisée (variable selon le patient), coordonné et alterné avec le médecin généraliste. Un échange d'information dans les deux sens est indispensable (16).

Cette préconisation pourrait-elle-être étendue à la surveillance des LNH ?

Le suivi alterné améliore la qualité des soins donnés au patient. En instaurant un système de surveillance alterné, le patient est amené à consulter moins souvent ses médecins spécialistes au profit de son médecin traitant. Le généraliste connaît bien l'histoire de son patient, son environnement et sa personnalité. Il est en mesure d'assurer une prise en charge globale de façon très satisfaisante. Pour le patient, l'économie des déplacements chez les médecins spécialistes est importante. Il peut aller consulter près de son domicile, dans un lieu qui lui est familier et qu'il n'associe pas uniquement à sa pathologie hématologique, contrairement aux salles de consultation des hôpitaux. Par ailleurs, le discours du médecin de famille est perçu par certains comme plus rassurant. Ce système permet donc des soins globaux et de proximité.

L'avis des personnes atteintes de LNH est indispensable à recueillir concernant la place du médecin généraliste dans le suivi alterné de leur maladie avec les risques de rechute et, des effets secondaires immédiats et tardifs de leurs traitements.

A notre connaissance, très peu de données sont publiées dans la littérature en dehors de l'étude très récente de Wallner LP et al. parue en juillet 2017. Cette étude a été menée sur une large cohorte de femmes (n=2372) en rémission d'un cancer du sein en stade peu avancé (0-2) qui ont été traitées entre 2014 et 2015 (17) avec un fort taux de réponse à 68%. Les patientes ont préféré à 79%, que le médecin généraliste les suive pour détecter une rechute éventuelle et qu'il s'occupe des comorbidités pour 84% d'entre elles. La minorité de patientes ont préféré un suivi par un oncologue plutôt qu'un médecin généraliste pour le dépistage de la rechute aussi bien que pour les soins de confort (21 et 16% respectivement). Celles-ci étaient préférentiellement de race noire (odd ratio (OR) à 2,01; IC 95% :1,43-2,82) ou asiatique (OR à 1,74 ; IC 95% :1,13-2,69) versus la race blanche et avec un niveau éducatif plus faible (OR à 1,51 ; IC 95% :1,10-2,08). Ces résultats suggèrent qu'il faut éduquer les patients quant au rôle de leur médecin généraliste dans la prise en charge de l'après cancer, en ciblant particulièrement certaines populations plus craintives. Il est possible qu'une transposition partielle de ces résultats puisse être appliquée aux patients atteints de LNH suivis en milieu rural et en France.

BY-NC-ND

Une enquête de satisfaction effectuée par le réseau Gynéco Med en Ile-de-France en 2009 auprès des 1245 femmes atteintes de cancer du sein, retrouvait, sur un taux de participation à 64 %, une satisfaction à 91 % des patientes dont le suivi avait fait l'objet d'une délégation entière aux médecins de ville(18). Dans cette étude, un âge plus avancé, l'absence de comorbidités, la qualité d'information sur le suivi et la confiance en leur médecin de ville étaient associés à une plus grande satisfaction. Cependant, dans le cancer du sein, le dépistage précoce des rechutes s'appuie sur des imageries systématiques de type mammographies, qui ont une meilleure performance que la palpation clinique ou l'apparition plus tardive de symptômes. Dans ce cas, le dépistage par imagerie systématique a un impact important en termes de survie globale et de lourdeur de traitement.
Transposé aux LNH, ceci n'a pas été démontré dans notre travail et est controversé dans la littérature. Ainsi un suivi alterné est conseillé pour ces patients en délimitant clairement le rôle de chacun. Les recommandations de l'HAS sur le suivi alterné des Lymphomes de Hodgkin qui pourrait être adapté pour les LNH(16). A côté des recommandations professionnelles par les autorités de santé, l'éducation thérapeutique en positionnant le médecin généraliste comme le référent de premier recours du patient est le préalable indispensable à un suivi alterné. Il serait nécessaire pour accompagner cette évolution, que les associations de patients puissent jouer un rôle important pour diffuser les changements de pratiques en termes de surveillance des LNH et valoriser le rôle du médecin généraliste.

Au total, la découverte selon laquelle la plupart des rechutes sont détectées en réponse aux symptômes signalés par le patient suggère que le dépistage précoce des rechutes peut être amélioré par une surveillance accrue des symptômes du patient, par le généraliste, avec selon les cas, une imagerie appropriée. Le point fort de cette étude est la représentativité de notre échantillon, avec des patients non protocolaires. Les limites comprennent la faiblesse de la taille de notre échantillon, avec la difficulté du recueil de données, sur des dossiers papiers parfois anciens, avec des données parfois manquantes. Les perspectives futures de ce travail sont de rechercher les facteurs prédictifs de rechute précoces sur les données de l'imagerie intermédiaire, afin de ne pas faire perdre de chances aux patients les plus graves tout en allégeant le suivi par imagerie des autres patients. Le suivi alterné avec le médecin généraliste vigilant et un patient informé et éduqué, permettra de dépister précocement les manifestations des rechutes de LNH.

BY-NC-ND

Conclusion

Notre étude a permis de montrer sur une série multicentrique de patients non sélectionnés du Limousin que la majorité des rechutes de LNH sont diagnostiquées sur un symptôme en dehors d'un examen de routine systématique soit 94 des 156 patients étudiés. Comme dans les principales études récentes de la litérature sur des patients traités protocolairement, notre travail n'a pas mis en évidence de différence selon les modes dépistage de la rechute, en termes de survie globale (OS) à 2 ans qui est de 47% pour l'échantillon global et de 42% pour le groupe A versus 52% pour le groupe B (p=0,11). De même, la survie sans évènement (EFS) est à 27% pour l'échantillon global, sans différence significative entre les groupes A 28% versus B 26 % (p=0,79). Cependant, dans le groupe B, l'Index de Pronostic International Ajusté à l'Âge (IPIaa) est significativement plus favorable (p=0,05) avec un IPIaa≥2 de 36% versus 53% dans le groupe A. De même la survie globale pour les rechutes précoces <12 mois du groupe B est à 41 % significativement supérieure à celle du groupe A 19% (p=0,005). Nous avons également pu constater qu'il existe une différence de survie globale entre les patients rechutant avant ou après 6 mois dans le groupe A, avec respectivement 13% versus 55% (p=0.0001). Cette différence n'existe pas dans le groupe B (p=2,5).

Notre analyse rétrospective sur des LNH non protocolaires se rapproche des données de la littérature et confirme que la surveillance par imagerie systématique dans la détection des rechutes de LNH, n'apporte pas d'avantage en termes de survie globale et de survie sans évènement à 2 ans à l'exception d'un groupe de patients présentant une rechute précoce, par rapport à la surveillance du médecin généraliste. Cette population de patients à fort risque de rechutes, sera à mieux définir dans un prochain travail.

Le rôle du médecin généraliste est ainsi central et sera renforcé dans les années à venir par des nouveaux modes de suivis comme le suivi alterné qui commence à se mettre en place dans certaines régions.

BY-NC-ND

Références bibliographiques

1.--SFH -- Sociéte Française d'hématologie : http://sfh.hematologie.net/pages/?all=accueil

2.Buchmann I,Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Altehoefer C, Finke J, Moser E, et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. Cancer. 1 mars 2001;91(5):889‑99.

3.La Fougère C, Hundt W, Bröckel N, Pfluger T, Haug A, Scher B, et al. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. déc 2006;33(12):1417‑25.

4.Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomez-Leon N, Coya J, Rodriguez-Vigil B, Madero R, et al. Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. Br J Haematol. nov 2006;135(3):293‑302.

5.ald_30_guide_lnh_final_web_2012-06-11_13-25-17_16.pdf.

6.MG et cancer enquete.doc. www.ligue-cancer.net

7.http://www.ecancer.fr/content/download/98961/1078820/file/INCa_ASIPSante_Cadre_National_DCC_DMP.pdf.

8.Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, Cerhan JR, Biron P, Ansell SM, et al. Utility of Routine Post-Therapy Surveillance Imaging in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 1 nov 2014;32(31):3506‑12.

9.El-Galaly T, Mylam KJ, Bøgsted M, Brown P, Rossing M, Gang AO, et al. Role of routine imaging in detecting recurrent lymphoma: A review of 258 patients with relapsed aggressive non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma: Follow-Up Imaging in Lymphoma. American Journal of Hematology. juin 2014;89(6):575‑80.

10.Liedtke M. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. Annals of Oncology. 26 avr 2006;17(6):909‑13.

11.Truong Q, Shah N, Knestrick M, Curley B, Hu Y, Craig M, et al. Limited Utility of Surveillance Imaging for Detecting Disease Relapse in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma in First

BY-NC-ND

Complete Remission. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. févr 2014;14(1):50‑5.

12.Lin T-L, Kuo M-C, Shih L-Y, Dunn P, Wang P-N, Wu J-H, et al. Value of surveillance computed tomography in the follow-up of diffuse large B-cell and follicular lymphomas. Annals of Hematology. nov 2012;91(11):1741‑5.

13.Thompson CA, Charlson ME, Schenkein E, Wells MT, Furman RR, Elstrom R, et al. Surveillance CT scans are a source of anxiety and fear of recurrence in long-term lymphoma survivors. Annals of Oncology. 1 nov 2010;21(11):2262‑6.

14.Goldschmidt N, Or O, Klein M, Savitsky B, Paltiel O. The role of routine imaging procedures in the detection of relapse of patients with Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma. Annals of Hematology. févr 2011;90(2):165‑71.

15.Cheah CY, Hofman MS, Dickinson M, Wirth A, Westerman D, Harrison SJ, et al. Limited role for surveillance PET–CT scanning in patients with diffuse large B-cell lymphoma in complete metabolic remission following primary therapy. British Journal of Cancer. 23 juill 2013;109(2):312‑7.

16.Wallner LP, Li Y, Furgal AKC, Friese CR, Hamilton AS, Ward KC, et al. Patient Preferences for Primary Care Provider Roles in Breast Cancer Survivorship Care. Journal of Clinical Oncology. 12 juill 2017;JCO.2017.73.130.

BY-NC-ND

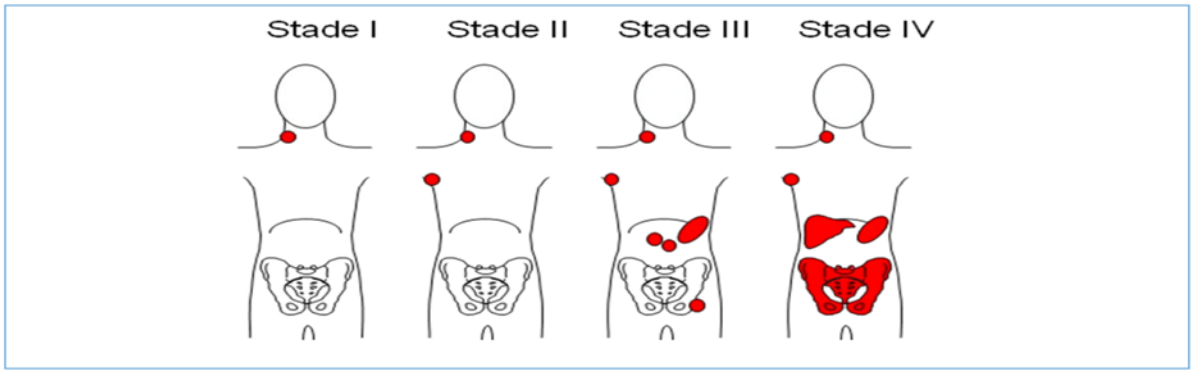
Annexes

Annexe 1. Classification Ann Arbor 57
Annexe 2. Index de pronostic international (IPI) 58
Annexe 3. Index de pronostic international ajusté à l'âge (IPIaa) 59
Annexe 4. Performance status 60

BY-NC-ND

Annexe 1. Classification Ann Arbor

Stade	Description
Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1 ; cervical gauche = 1 ; rate = 1 ; anneau de Waldeyer = 1)
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires). Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice (IIn)
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
III1	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions cœliaques ou du tronc porte
III2	Atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III1
Stade IV	Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse
A	Absence de signes généraux
B	Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement
X	Importante masse tumorale : • masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (sur un cliché thoracique de face) • masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint



BY-NC-ND

Annexe 2. Index de pronostic international (IPI)

L'IPI pour les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) constitue un modèle prédictif significatif à court terme du devenir des patients atteints d'un lymphome agressif.

5 facteurs :

- Age (supérieur à 60 ans)
- Stage clinique d'Ann Arbor (III/IV)
- Score de OMS (égal ou supérieur à 2)
- Atteinte d'au moins 2 organes

4 groupes IPI sont définis :

- Faible risque (0 facteur)
- Faible risque intermédiaire (1 facteur)
- Haut risque intermédiaire (2 facteurs)
- Haut risque (3 facteurs ou plus)

BY-NC-ND

Annexe 3. Index de pronostic international ajusté à l'âge (IPIaa)

3 facteurs :

- Stade Ann Arbor III ou IV
- LDH supérieures à la normale
- PS ≥ 2

4 groupes IPIaa sont définis :

- Faible risque (0 facteur)
- Faible risque intermédiaire (1 facteur)
- Haut risque intermédiaire (2 facteurs)
- Haut risque (3 facteurs ou plus)

BY-NC-ND

Annexe 4. Performance status

Echelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), également appelée échelle de l'OMS.

Indice	Description
0	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).
1	Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).
2	Symptomatique, alité moins de 50% de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).
3	Symptomatique, alité plus de 50% de la journée, sans y être confiné (capable de se prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50% de la journée).
4	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).
5	Décédé.

BY-NC-ND

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à 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 les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BY-NC-ND

Rôles respectifs du médecin traitant et de l'imagerie systématique dans le dépistage d'une première récidive de lymphome

Introduction : Le risque de rechute des lymphomes non hodgkinien (LNH) agressifs après obtention d'une rémission complète a conduit à des pratiques médicales de dépistage par une surveillance systématique d'imagerie en pratique courante. Ce mode de dépistage étant actuellement controversé, le but de ce travail est d'évaluer si le suivi clinique par le médecin généraliste permet un dépistage des rechutes sans perte de chance. **Patients et Méthodes :** Etude multicentrique effectuée à partir de la base de données des LNH du Limousin, sur les patients (pts) avec une histologie prouvée de première rechute de lymphomes diffus à grandes cellules (LDGCB) en définissant 2 groupes de patients selon le dépistage (groupe A : à partir d'un symptôme) versus (groupe B : par un examen systématique), Les caractéristiques à la rechute étudiées sont la survie globale et la survie sans évènement (EFS). Une étude statistique uni-variée et multivariée a été faite à partir des tranches d'âge < ou ≥ à 75 ans et en fonction du délai de survenue de la rechute. **Résultats** : Parmi les 156 pts sélectionnés, 94 sont inclus dans le groupe A (61%) versus pour le groupe B (n=61 39%). La survie globale(OS) à 2 ans est de 47% sans différence significative entre les 2 groupes A : 42% versus B 52% (p=0,11). L'EFS est à 27% sans différence entre les groupes (A : 28% versus B 26 % (p à 0,79)). Cependant, dans le groupe B l'Index de Pronostic International Ajusté à l'Âge (IPIaa) est significativement plus favorable (p=0,05) et l'OS pour les rechutes précoces <12 mois du groupe B est à 41 % significativement supérieure à celle du groupe A 19% (p=0,005). **Conclusion :** Notre analyse rétrospective sur des LNH non protocolaires se rapproche des données de la littérature et confirme que la surveillance par imagerie systématique dans la détection des rechutes de LNH par rapport à la surveillance du médecin généraliste, n'apporte pas d'avantage en termes de OS et d'EFS à l'exception d'un groupe de pts présentant une rechute précoce.

Mots-clés : lymphome, rechute, suivi, médecin traitant, surveillance par imagerie

Respective role of the family doctor and systematic imaging in the diagnosis of the first recurrence of lymphoma

Introduction: The risk of relapse in patients presenting aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) who are in complete remission, has led to a medical change of practice with follow up by systematic imagery. As this is controversial, the goal of our study was to evaluate if the clinical follow up by the general practioner could detect the first relapse without the patient losing his chances.
Patients and Methods: This is a multi-centric study using the data of the patients (pts) presenting NHL of Limousin area, who had a first relapse (histologically proven).The patients were divided in two groups according to the way the relapse was detected : group A (clinical detection) versus group B (sytematic examination). The characteristics of relapse studied were overall survival (OS) and event free survival (EFS). A statistical univariate and multivariate study from ages < or ≥ to 75 years of age was performed also studying the time of relapse.
Results: Among the 156 pts selected, 94 were included in group A (61%) versus group B (n=61) (39%). The OS at 2 years is 47% without a significant difference in the two groups: group A (42%) versus group B (52%)(p=0,11). The EFS is 27%, with no difference in the two groups: A: 28% versus B 26% (p=0,79). However, for group B, there was a better outcome based on the age-adjusted international prognostic index (sAAIPI) (p=0,05), and OS for early relapse at < 12 months in group B is at 41%, significantly superior to group A. 19% (p=0,005).
Conclusion: Our retrospective analysis on non selected NHL gives similar results to data from literature, confirming that follow up of relapse of NHL by systematic imagery versus clinical follow up by the general practioner has no advantages in terms of OS and EFS except for a group of pts presenting early relapse.

Keywords : lymphoma, relapse, follow-up, family doctor, routine imaging