

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine

Année 1997



Thèse N° 159/11

**FACTEURS DE RISQUE
PROFESSIONNELS ET ENVIRONNEMENTAUX
DES LYMPHOMES MALINS NON HODKINIENS**
A propos d'une étude cas-témoins
réalisée dans le Limousin



THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 1997

par

Florence FRITSCH

née le 16 décembre 1967 à Bordeaux (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur DUMONT D.	Président
Madame le Professeur BORDESSOULE D.	Juge
Monsieur le Professeur BROCHARD P.	Juge
Monsieur le Professeur PUJOL M.	Juge

**FACTEURS DE RISQUE
PROFESSIONNELS ET ENVIRONNEMENTAUX
DES LYMPHOMES MALINS NON HODKINIENS
A propos d'une étude cas-témoins
réalisée dans le Limousin**



THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 1997

par

Florence FRITSCH

née le 16 décembre 1967 à Bordeaux (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur DUMONT D.	Président
Madame le Professeur BORDESSOULE D.	Juge
Monsieur le Professeur BROCHARD P.	Juge
Monsieur le Professeur PUJOL M.	Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur PIVA

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur VANDROUX

Monsieur le Professeur DENIS

PERSONNEL ENSEIGNANT

***PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

ADENIS Jean-Paul (C.S.)

Ophthalmologie

ALAIN Luc (C.S.)

Chirurgie infantile

ALDIGIER Jean-Claude

Néphrologie

ARCHAMBEAUD Françoise

Médecine Interne

ARNAUD Jean-Paul (C.S.)

Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

BARTHE Dominique (C.S.)

Histologie, Embryologie, Cytogénétique

BAUDET Jean (C.S.)

Clinique Obstétricale et Gynécologie

BENSAID Julien (C.S.)

Clinique médicale cardiologique

BERNARD Philippe

Dermatologie

BESSEDE Jean-Pierre

Oto-Rhino-Laryngologie

BONNAUD François (C.S.)

Pneumologie

BONNETBLANC Jean-Marie (C.S.)

Dermatologie

BORDESSOULE Dominique

Hématologie et Transfusions

BOULESTEIX Jean (C.S.)

Pédiatrie

BOUQUIER Jean-José

Clinique de Pédiatrie

BOUTROS-TONY Fernand

Biostatistique et Informatique médicale

BRETON Jean-Christian (C.S.)

Biochimie et biologie moléculaire

CAIX Michel

Anatomie

CATANZANO Gilbert (C.S.)

Anatomie pathologique

CHASSAIN Albert

Physiologie

CHRISTIDES Constantin

Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

COGNE Michel

Immunologie

COLOMBEAU Pierre (C.S.)

Urologie

CUBERTAFOND Pierre (C.S.)	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure (C.S.)	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S.)	Pédiatrie
DENIS François (C.S.)	Bactériologie, Virologie
DESCOTTES Bernard (C.S.)	Anatomie
DUDOGNON Pierre (C.S.)	Rééducation Fonctionnelle
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMAS Michel (C.S.)	Neurologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul (C.S.)	Radiologie et Imagerie Médicale
FEISS Pierre (C.S.)	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger (C.S.)	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation Médicale
GAY Roger (C.S.)	Réanimation Médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie Médicale et Respiratoire
HUGON Jacques	Histologie, Embryologie et Cytogénétique
LABROUSSE Claude (C.S.)	Rééducation Fonctionnelle
LABROUSSE François	Anatomie Pathologique
LASKAR Marc (C.S.)	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard (C.S.)	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
LEGER Jean-Marie (C.S.)	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude (C.S.)	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale
MELLONI Boris	Pneumologie
MENIER Robert (C.S.)	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie Infantile
NATHAN-DENIZOT Nathalie	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
PECOUT Claude (C.S.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
PERDRISOT Rémy	Biophysique et Traitement de l'Image
PILLEGAND Bernard (C.S.)	Hépto-Gastro-Entérologie
PIVA Claude (C.S.)	Médecine Légale
PRALORAN Vincent (C.S.)	Hématologie et Transfusion
RAVON Robert (C.S.)	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie et Biologie Moléculaire
ROUSSEAU Jacques (C.S.)	Radiologie et Imagerie Médicale
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S.)	Oto-Rhino-Laryngologie

TABASTE Jean-Louis (C.S.)
TREVES Richard (C.S.)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jacques (C.S.)
VIDAL Elisabeth (C.S.)
WEINBRECK Pierre

Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Neurologie
Anatomie
Biophysique et Traitement de l'Image
Médecine Interne
Maladies Infectieuses

***PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS**

MOULIN Jean-Louis

3e cycle de Médecine générale

SECRETAIRE GENERALE DE LA FACULTE-CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

(C.S.) = Chef de Service.

A notre président de thèse

Monsieur le Professeur DUMONT

Professeur des Universités de Médecine du Travail

Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions d'avoir accepté la présidence de cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre respectueuse considération.

A notre directrice de thèse

Madame le Professeur BORDESSOULE

Professeur des Universités d'Hématologie et Transfusion

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous confier ce travail.

Vous nous avez accueilli chaleureusement dans votre service et nous avons eu la chance de bénéficier de votre enseignement.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre gratitude.

A nos juges

Monsieur le Professeur BROCHARD

Professeur des Universités de Médecine du travail

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements sincères.

Monsieur le Professeur PUJOL

Professeur des Universités de Médecine du travail

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements sincères.

Nous remercions :

Le Professeur VERGNENEGRE, Professeur d'université d'épidémiologie, économie de la santé et prévention.

Le Docteur PREUX, MCU-PH de Biostatistique.

Le Docteur DRUET CABANAC, épidémiologiste.

Les services d'Hématologie Clinique, d'anatomie pathologique, des EFR, de Médecine du travail de la MSA.

à la mémoire de mon grand-père,

à la mémoire de mamie Yedda,

à mamie Rose,

à mes parents,

à mon frère Laurent,

à ma sœur Corinne, François et Antoine

à Eric, pour m'avoir appris à parler français et m'avoir soutenue tout au long de ce travail,

à Barbara et Christian, pour avoir posé des yeux attentifs et m'avoir supportée si souvent chez vous,

à Véronique, merci d'avoir trouvé tous ces Helicobacter,

à Bruno, merci de m'avoir initiée aux rudiments de l'économie française,

à Marie-Hélène, merci de m'avoir guidée et soutenue dès mon arrivée,

à Agnès et Frédéric pour votre amitié si précieuse,

à tous mes amis, à Jean-Paul et Marie-laure, à Isabelle

<h1>PLAN</h1>

INDEX DES ABREVIATIONS**INDEX DES TABLEAUX****INDEX DES FIGURES****INTRODUCTION****CHAPITRE 1 - DEFINITION ET CLASSIFICATIONS**

- I - DEFINITION
- II - MOYENS D'ETUDE DES LYMPHOMES
- III - CLASSIFICATIONS

CHAPITRE 2 - ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES

- I - BILAN DES LYMPHOMES
- II - ORGANES LYMPHOIDES
- III - ORGANES NON LYMPHOIDES
- IV - PRINCIPES THERAPEUTIQUES

CHAPITRE 3 - FACTEURS ETIOLOGIQUES**ET RISQUES PROFESSIONNELS**

- I - FACTEURS TOXIQUES
- II - FACTEURS INFECTIEUX
- III - FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX
- IV - FACTEURS IATROGENES
- V - ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES

CHAPITRE 4 - MATERIEL ET METHODES

- I - MATERIEL
- II - METHODES

CHAPITRE 5 - RESULTATS

- I - ETUDE DESCRIPTIVE
- II - ETUDE CAS-TEMOINS
- III - COMPARAISONS
- IV - ANALYSE MULTIVARIEE

CHAPITRE 6 - DISCUSSION**CONCLUSION****REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

INDEX DES ABREVIATIONS

BG : Bas Grade.

EBV : Epstein Barr Virus.

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group.

GELA : Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte.

HG : Haut Grade.

HIV : Human Immunodeficiency Virus.

HP : Helicobacter Pylori.

HTLV-1 : Human T cell Leukemia/lymphoma Virus 1.

Ig : Immunoglobuline.

ILSG : International Lymphoma Study Group.

LAI : Lymphome Angio-Immunoblastique.

LDH : Lactate Déshydrogénase.

LED : Lupus Erythémateux Disséminé.

LMNH : Lymphome malin non Hodgkinien.

LPTD : Lymphomes Primitifs du Tube Digestif.

MALT : Mucosa Associated Lymphoma Tissue.

NK : Natural Killer.

REAL : Revised European American classification of Lymphoid Neoplasm.

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquis.

USA : United States of America.

WF : Working Formulation.

INDEX DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : ANOMALIES CYTOGÉNÉTIQUES ET LYMPHOMES NON HODGKINIENS.....	17
TABLEAU 2 : CLASSIFICATION DE LA WORKING FORMULATION 1981 (134).....	20
TABLEAU 3 : CLASSIFICATION DE KIEL ACTUALISÉE 1988 (112).	22
TABLEAU 4 : CLASSIFICATION DE LA REAL.....	23
TABLEAU 5 : CLASSIFICATION D'ANN ARBOR (175).....	29
TABLEAU 6 : EXPOSITION AUX FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ET IATROGÈNES.	74
TABLEAU 7 : EXPOSITION AUX FACTEURS PROFESSIONNELS.	76
TABLEAU 8 : RÉPARTITION SELON L'HABITAT.	78
TABLEAU 9 : EXPOSITION AUX LHT.	78
TABLEAU 10 : FACTEURS IATROGÈNES, PERSONNELS ET ENVIRONNEMENTAUX NON SIGNIFICATIFS.	79
TABLEAU 11 : FACTEURS PROFESSIONNELS NON SIGNIFICATIFS.....	80
TABLEAU 12 : CATÉGORIES SOCIO-PROFESSIONNELLES.	81
TABLEAU 13 : MODÈLE LOGISTIQUE N°1.	82
TABLEAU 14 : MODÈLE LOGISTIQUE N°2.	83
TABLEAU 15 : MODÈLE LOGISTIQUE N°3.	83

INDEX DES FIGURES

FIGURE 1 : RÉPARTITION HISTOLOGIQUE DES LYMPHOMES.....	69
FIGURE 2 : HISTOGRAMME DE LA POPULATION DES LYMPHOMES.	70
FIGURE 3 : RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DE LA POPULATION DES MALADES.	71
FIGURE 4 : RÉPARTITION DE LA POPULATION TÉMOIN.	71
FIGURE 5 : RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DES PATIENTS EXPOSÉS AUX LIGNES HAUTE TENSION.....	75

INTRODUCTION

Les lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH) sont des proliférations malignes de cellules lymphoïdes. L'intérêt particulier porté aux LMNH au cours de ces dernières années s'explique par l'augmentation de leur incidence, l'amélioration des connaissances sur leurs mécanismes de développement et les progrès thérapeutiques observés dans certaines formes.

Le diagnostic repose sur la biopsie ganglionnaire et l'étude anatomopathologique. L'analyse morphologique couplée à l'immunohistochimie, les études en biologie moléculaire et la cytogénétique, ont permis d'établir les classifications des LMNH. Elles ont un intérêt pronostique et permettent, associées au bilan d'extension, de préciser les indications thérapeutiques.

En France, comme dans le monde et particulièrement aux Etats Unis (68), les lymphomes ont une incidence qui s'est accrue ces dernières années, au même titre que les autres types de cancers comme le mélanome, le cancer de la prostate et le cancer bronchique chez la femme (124). Cette augmentation fait soupçonner l'implication de nouveaux facteurs de risque professionnels et environnementaux, jusqu'alors peu étudiés dans ce type de pathologie. En effet, il n'existe pas de tableau de maladie professionnelle concernant les lymphomes alors qu'il semblerait que certaines professions, notamment les agriculteurs, soient exposés à des toxiques susceptibles de déterminer la survenue d'une telle pathologie.

Nous nous proposons, à partir d'une étude cas-témoins réalisée dans le service d'Hématologie Clinique du CHRU de Limoges, d'étudier différents facteurs de risque incriminés dans les LMNH. Pour cela, chaque patient dont le diagnostic de lymphome a été effectué et habitant le Limousin, est soumis à un interrogatoire type. Celui-ci a été établi selon les données de la littérature incriminant différents produits toxiques ou différents facteurs environnementaux dans la survenue d'un lymphome.

Le but de ce travail est d'établir des liens de causalité entre certaines expositions professionnelles et la survenue des LMNH en essayant de colliger un

Le but de ce travail est d'établir des liens de causalité entre certaines expositions professionnelles et la survenue des LMNH en essayant de colliger un maximum d'observations dans le cadre d'une étude cas-témoin. Ces facteurs de risque sont : soit environnementaux (type d'habitat, centrale nucléaire, centrale électrique, lignes haute tension, cabinet de radiologie, cours d'eau) ; soit des habitudes de vie (alcool, type de boisson tabac) ; soit médicaux (antécédents familiaux, personnels, contacts virologiques) ; soit professionnels (historique des métiers, identification des produits utilisés). Pour chaque facteur nous avons tenté d'évaluer une durée d'exposition.

CHAPITRE 1 - DEFINITION ET CLASSIFICATIONS

I - DEFINITION

Les lymphomes malins non Hodgkiniens sont des proliférations malignes de cellules lymphoïdes B ou T bloquées à un stade de différenciation donné, différent pour chaque type de lymphome. La malignité des LMNH est définie par leur monoclonalité : toutes les cellules de la prolifération dérivent par mitoses successives d'une seule cellule lymphoïde dans laquelle est survenu l'événement oncogène initial. Néanmoins, cette malignité cellulaire s'exprime d'une manière très hétérogène sur le plan clinique, avec une évolutivité différente selon le type histologique (174).

II - MOYENS D'ETUDE DES LYMPHOMES

A - Histopathologie

L'histopathologie est un temps essentiel dans le diagnostic des lymphomes. Elle repose sur l'étude de prélèvements tissulaires tumoraux (par ponction ou biopsie), le plus souvent ganglionnaire.

Si possible, une partie du ganglion est congelée en vue d'une étude immuno-histochimique et/ou génomique.

L'analyse morphologique permet de déterminer le ou les types cellulaires tumoraux.

B - Immunohistochimie

Certains antigènes des cellules lymphoïdes B et T peuvent être mis en évidence par des techniques immuno-histochimiques sur coupes tissulaires. Les anticorps spécifiques sont conjugués soit à une substance fluorescente, soit à une enzyme (telle la peroxydase), qui réagit avec son substrat et donne une réaction colorée facile à visualiser en microscopie optique (173).

Ces techniques permettent :

- de confirmer le diagnostic dans certains cas douteux ;
- de préciser la lignée d'origine B ou T et certaines caractéristiques fonctionnelles ;
- dans certains cas, d'affirmer la clonalité.

C - Cytogénétique

Certaines anomalies chromosomiques, essentiellement des translocations, mais également des anomalies de nombre des chromosomes sont associées à des formes histologiques et immunologiques de LMNH. Elles sont répertoriées dans le tableau 1.

Elles surviennent à un stade précoce du développement lymphocytaire mais n'en empêche pas la poursuite puisque le phénotype des cellules tumorales est plus mature.

La cytogénétique permet d'avoir un argument diagnostic, pronostic et permet un suivi de la maladie résiduelle, notamment dans les lymphomes folliculaires. Il sera intéressant ultérieurement de vérifier si une forme d'exposition professionnelle est corrélée à un type particulier de cassures chromosomiques.

ANOMALIES CYTOGENETIQUES	TYPE HISTOLOGIQUE PREDOMINANT	PHENOTYPE IMMUNOLOGIQUE
t (8,14) (q24,q32)	Burkitt	B
t (2,8), t (8,22)		
t (11,14) (q13,q32)	Manteau	B
t (14,18) (q32,q31)	Folliculaire	B
+ 12	Diffus à petites cellules	B
+ 7	Diffus à grandes cellules	B (ou T)
del (6) (q21)	Diffus à grandes cellules +/- immunoblastiques	B (ou T)
del (11) (q13)	Diffus à petits lymphocytes	B
+ 3	Diffus à grandes cellules	B (ou T)
+ 19	LNH T périphériques	T
t (2,5) (p23,q35)	LNH anaplasiques à grands cellules Ki 1	T (ou B)
cassures en 3q27	Tous types de lymphomes	B ou T

Tableau 1 : Anomalies cytogénétiques et lymphomes non Hodgkiniens
d'après Whang-Peng et Lee (174).

D - Biologie moléculaire

Depuis quelques années, l'étude par les techniques de biologie moléculaire des gènes d'immunoglobulines des cellules B ou des récepteurs à l'antigène des cellules T ($\alpha\beta$) ou ($\gamma\delta$), a permis de dépasser certaines des limites de l'immunohistologie dans l'exploration des proliférations lymphoïdes (70, 174).

En effet, lorsque les méthodes immunohistochimiques ont échoué, dans la détermination du phénotype ou dans le diagnostic de clonalité d'une prolifération, il peut être utile d'étudier le génotype des cellules par biologie moléculaire. Les techniques de biologie moléculaire permettent l'étude du réarrangement de l'ADN (Southern Blot) et de l'ARN (Northern Blot) des cellules. Dans les cellules lymphoïdes B, il existe un réarrangement caractéristique des gènes d'immunoglobulines. Dans les cellules lymphoïdes T, il existe un réarrangement caractéristique des gènes du

récepteur T de liaison à l'antigène. Si ces méthodes ont un intérêt considérable dans l'étude fondamentale de la lymphomagénèse, leur contribution au diagnostic de lymphome non Hodgkinien est limité :

- à certaines proliférations lymphoïdes oligoclonales, survenant par exemple après traitement immunosuppresseur, pour lesquelles le diagnostic de malignité est difficile à établir ;
- à certaines proliférations ne touchant que très partiellement l'organe biopsié.

III - CLASSIFICATIONS

Depuis de nombreuses années, les anatomopathologistes ont proposé plusieurs classifications dont l'élaboration a nécessité la formation de groupes d'étude des LMNH, comme le "Lymphoma Study Group (LSG)" ou le Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA).

Le but de ces classifications est de définir des entités :

- morphologiques à l'aide de critères histologiques précis, étayés par une étude de l'immuno-phénotype.
- anatomo-cliniques par confrontation avec les données cliniques et biologiques.

L'identification de telles entités peut avoir un intérêt dans l'appréciation du pronostic. En effet, le pronostic des lymphomes malins non Hodgkiniens est essentiellement lié au type histologique. Par exemple, il est meilleur à court terme pour les formes folliculaires que pour les formes diffuses.

Cela permet également de définir des groupes de patients homogènes qui permettront une appréciation de l'effet des protocoles thérapeutiques randomisés.

Actuellement, trois classifications anatomo-pathologiques sont principalement utilisées :

- la "Working Formulation" (WF), formulation à usage clinique de 1981 (133),
- la classification de Kiel actualisée (53),
- la "Revised European American classification of Lymphoid Neoplasm" (REAL classification) (41, 42).

Nous allons exposer brièvement chacune d'entre elles.

A - La Formulation à usage clinique (Working Formulation 1981)

Cette classification, utilisée par de nombreux "hémo-pathologistes", est née d'une étude conduite par le "National Cancer Institute" en 1980. Elle a porté sur 1175 cas de LMNH et a été établie sur des critères morphologiques associés à des renseignements cliniques sans étude immuno-histochimique complémentaire (133).

Cette étude initialement comparative des 6 classifications les plus utilisées à l'époque, a permis de définir 10 types ou variétés de LMNH, eux-mêmes subdivisés en sous-groupes, désignés par des lettres de A à J (133).

Elle détermine 3 groupes de pronostic différent, corrélés à des courbes de survie de malignité faible, intermédiaire ou élevée (Tableau 2).

Cette classification s'avère particulièrement utile, notamment pour la comparaison de résultats thérapeutiques.

Certains auteurs ont émis la critique que les lymphomes T n'y trouvent pas leur place et que les sous groupes définis réunissent des lymphomes malins parfois différents par leur présentation clinique, leurs aspects morphologiques et leurs réponses aux traitements (41, 53, 91, 109).

Faible malignité	A petits lymphocytes	* leucémie lymphoïde chronique * lymphoplasmocytoïde
	B folliculaire à petites cellules	+/- zones diffuses +/- fibrose
	C folliculaire mixte, à petites et grandes cellules	+/- zones diffuses +/- fibrose
Malignité intermédiaire	D folliculaire à grandes cellules	+/- zones diffuses +/- fibrose
	E diffus à petites cellules clivées	+/- fibrose
	F diffus mixte, à petites et à grandes cellules	+/- fibrose +/- composante épithélioïde
	G diffus à grandes cellules clivées ou non clivées	+/- fibrose
Malignité élevée	H grandes cellules immunoblastiques	* plasmocytoïde * cellules claires * polymorphe * composante épithélioïde
	I lymphoblastique	* à noyaux convolutés * à noyaux non convolutés
	J à petites cellules non clivées : * Burkitt * type Burkitt	+/- fibrose
Divers	composite mycosis fongoïde histiocytique plasmocytome extra-médullaire inclassables / autres	

Tableau 2 : Classification de la Working Formulation 1981 (133).

B - La classification de Kiel actualisée (1988) (tableau 3)

Elle repose essentiellement sur les caractères morphologiques des cellules tumorales ce qui la différencie notamment de la WF pour laquelle l'architecture tumorale est préférentiellement prise en compte.

Elle détermine deux groupes de malignité différents selon la taille des cellules majoritairement présentes au sein de la prolifération. Ainsi, dans un LMNH, la prédominance de petites cellules (inférieures à 15 μm) fera classer ce lymphome dans les lymphomes de faible malignité. A l'inverse, une majorité de cellules de grande taille (supérieures à 15 μm) fera répertorier ce lymphome dans les LMNH de grande malignité. Contrairement aux classifications précédentes la classification de Kiel fait intervenir des données immuno-histochimiques en séparant les lymphomes B des lymphomes T.

Par ailleurs, dans sa forme actualisée, elle a permis d'inclure des entités plus récemment définies comme le lymphome épithélioïde et le lymphome anaplasique à grandes cellules (41, 42, 53).

C - La classification de la "REAL" (1994) (tableau 4).

Cette classification proposée en 1994 par "l'International Lymphoma Study Group"(I.L.S.G.) (41, 42), distingue des entités de lymphomes définis par des critères préalablement établis d'histologie standard, d'immuno-histochimique, de cytogénétique, de biologie moléculaire.

En vingt ans, l'évolution des techniques a considérablement fait progresser la compréhension des lymphomes. Pour les auteurs de cette classification, une approche morphologique pure devient insuffisante car des aspects histologiques identiques peuvent s'observer dans des lymphomes définis différemment par leurs caractères biologiques (41).

	B	T
Faible malignité	<p>Lymphocytaire : leucémie lymphoïde chronique Leucémie prolymphocytaire Leucémie à tricholeucocytes</p> <p>Lymphoplasmocytaire (-cytoïde) (immunocytome) Plasmocytaire Centroblasto-centrocytique • folliculaire +/- diffus • diffus Centrocytique</p>	<p>Lymphocytaire : leucémie lymphoïde chronique Leucémie prolymphocytaire Mycosis fongoïde, forme à petites cellules cérébriformes, Syndrome de Sézary Lympho-épithélioïde (lymphome de Lennert) Angio-immunoblastique Lymphomes des zones T</p> <p>Pleïomorphe à petites cellules (HTLV 1 +/-)</p>
Haute malignité	<p>Centroblastique</p> <p>Immunoblastique Anaplasique à grandes cellules (Ki-1 +) Lymphome de Burkitt Lymphoblastique</p>	<p>Pleïomorphe à cellules moyennes et grandes (HTLV 1 +/-) Immunoblastique (HTLV 1 +/-) Anaplasique à grandes cellules (Ki-1 +)</p> <p>Lymphoblastique</p>
Formes rares		

Tableau 3 Classification de Kiel actualisée 1988 (109).

• <u>Lymphomes B</u> :	<u>Lymphomes T et des cellules NK</u> :
I - Précurseurs B	I - Précurseurs T
leucémie ou lymphome (L) lymphoblastique pré-B	leucémie ou L lymphoblastique pré-T,
II - Périphériques	II - Périphériques
<p>1. LLC B / leucémie polylmphocytaire,</p> <p>2. L lymphoplasmocytaire / immunocytome,</p> <p>3. L des cellules du manteau,</p> <p>4. L folliculaire,</p> <p>- Classes provisoires : I (à petites cellules), II (mixte : à petites et à grandes cellules), III (à grandes cellules),</p> <p>- Sous-type provisoire : diffus, avec prédominance de petites cellules,</p> <p>5. Lymphome B de la zone marginale,</p> <p>- extra-ganglionnaire (type MALT +/- cellules B monocytoïdes),</p> <p>- sous-type provisoire : ganglionnaire (+/- cellules B monocytoïdes),</p> <p>6. Entité provisoire : L de la zone marginale splénique (+/- lymphocytes villeux),</p> <p>7. Leucémie à tricholeucocytes,</p> <p>8. Plasmocytome / Myélome,</p> <p>9. L diffus à grandes cellules, sous-type : L B primitif du médiastin (thymus),</p> <p>10. L de Burkitt,</p> <p>11. Entité provisoire : L malin de haut grade, Burkitt-like.</p>	<p>1. LLC T / leucémie polylmphocytaire,</p> <p>2. Leucémie à grands lymphocytes granuleux, de type T et de type NK</p> <p>3. Mycosis fongoïde / syndrome de Sézary,</p> <p>4. L des cellules T périphériques, sans spécificité,</p> <p>classes cytologiques provisoires : L à cellules de taille intermédiaire, L mixte (cellules intermédiaires et grandes), L à grandes cellules, L à cellules lympho-épithélioïdes,</p> <p>sous-type provisoire : L T hépatosplénique</p> <p>sous-type provisoire : L T du pannicule sous-cutané,</p> <p>5. L T angio-immunoblastique,</p> <p>6. L angiocentrique,</p> <p>7. L T intestinal (+/- associé à une pathologie intestinale),</p> <p>8. L des cellules T adultes / leucémie,</p> <p>9. L anaplasique à grandes cellules, CD30+,</p> <p>10. Entité provisoire : L à grandes cellules anaplasiques, de type Hodgkin.</p>

Tableau 4 : Classification de la REAL (42).

Cette classification est ouverte et permettra, avec l'évolution des techniques, d'ajouter de nouvelles entités. Certaines ne sont que provisoires. Elle tente, de plus, de faire intervenir un consensus de terminologie, dans l'espoir de parfaire la communication entre anatomopathologistes et cliniciens.

Enfin, on peut parler du cas particulier des lymphomes de MALT qui ont été décrit par ISSACSON (88). Les pseudolymphomes et les lymphomes du tube digestif (mais aussi d'autres localisations : bronches, thyroïde, glandes salivaires...) sont tous des proliférations monoclonales du tissu lymphoïde associé aux muqueuses et ont en commun des aspects histologiques et immunologiques :

- présence de petites cellules clivées de phénotype B à l'aspect particulier ;
- présence de lésions lympho-épithéliales.

Il a proposé une classification qui distingue (89):

- les lymphomes de faible malignité
- les lymphomes de haute malignité, les plus fréquents.

En pratique, on peut définir 3 types de lymphomes :

- ceux dont le diagnostic peut s'établir sur la seule étude histologique,
- ceux pour lesquels une étude immuno-histochimique est nécessaire au diagnostic,
- enfin, les cas problématiques pour lesquels on pourra coupler des explorations cytogénétiques ou de biologie moléculaire à l'étude immuno-histochimique (41).

CHAPITRE 2 - ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES

I - BILAN DES LYMPHOMES

La localisation préférentielle des LMNH est le ganglion lymphatique. Toutefois tous les organes, en particulier ceux contenant du tissu lymphoïde à l'état normal, peuvent être atteints. Il en résulte un grand polymorphisme clinique. Chacune des localisations pose des problèmes diagnostiques si elle est isolée, ou pronostiques si elle est associée.

Toute localisation doit être quantifiée car l'appréciation de la masse tumorale est un facteur, avec le grade histologique, essentiel au pronostic. Il est donc indispensable de réaliser un bilan clinique, biologique et radiologique pour :

- apprécier l'extension de la maladie en fonction de laquelle se décide en partie le traitement,
 - rechercher des localisations qui ont une importance pronostique comme la moelle osseuse, ou qui demandent des traitements particuliers comme le système nerveux central et la peau,
 - estimer la masse tumorale qui dépend de l'extension de la maladie et de la taille (mesurée si possible par ses 3 dimensions ou, dans l'impossibilité, par le diamètre le plus important) des ganglions atteints et des organes extra-ganglionnaires les plus manifestes,
 - dans un deuxième temps, documenter la réponse thérapeutique.
- Le plus souvent le bilan est réalisé en milieu spécialisé.

A - Clinique

Un examen clinique minutieux avec recherche d'un syndrome tumoral hématopoïétique (adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie) et des signes généraux (amaigrissement, sueurs, fièvre) est indispensable.

Le bilan initial doit également comporter une appréciation semi-quantitative de l'état "d'activité" du malade en utilisant l'échelle de Karnofski ou l'échelle proposé par le "Eastern Cooperative Oncology Group" et retenue par l'OMS. Cette dernière semble en effet plus facile à reproduire chez un même malade ou d'un malade à un autre.

Il importe de rechercher une atteinte ganglionnaire aussi bien dans les aires superficielles considérées comme majeures que dans les aires accessoires comme les aires épitrochléennes, occipitales ou poplitées, plus souvent atteintes que dans la maladie de Hodgkin. Lorsqu'en un site, notamment au niveau inguinal, le diagnostic de localisation est incertain, une cytoponction à l'aiguille peut être recommandée.

L'examen clinique comporte également un examen oto-rhino-laryngologique (ORL) à la recherche d'une atteinte de l'anneau de Waldeyer complété par une biopsie au moindre doute.

B - Biologique

Des examens biologiques sont réalisés comprenant la recherche :

- de cellules anormales circulantes sur le frottis ainsi que des anomalies de la numération formule sanguine,
- des signes d'évolutivité de la tumeur : dosage des Lactico-deshydrogénase (LDH),
- d'un syndrome inflammatoire,
- d'une infection ou d'une réactivation virale.

Ce bilan biologique comprendra également :

- un bilan hépatique,
- un ionogramme sanguin,
- un bilan d'hémostase,
- un bilan phosphocalcique.

Des prélèvements s'avèrent indispensable comme :

- un myélogramme,
- une biopsie ostéo-médullaire (BOM) à la recherche d'un envahissement médullaire ou d'une fibrose. Une biopsie négative amènera à effectuer une biopsie controlatérale afin d'augmenter la fréquence de positivité,
- une ponction lombaire avec étude du liquide céphalo-rachidien systématique dans les lymphomes de haut grade, à la recherche d'une atteinte méningée.

C - Radiologique

L'atteinte médiastinale peut être évidente sur une radiographie thoracique. Cependant, dans la quasi-totalité des cas, une tomodensitométrie thoracique doit compléter la radiographie, surtout si celle-ci est considérée comme normale ou douteuse, ou s'il n'y a pas d'extension extrathoracique manifeste.

Les explorations radiologiques sont divisées en deux groupes :

- l'étage sus-diaphragmatique : une radiographie thoracique et surtout une tomodensitométrie,
- l'étage sous-diaphragmatique : une échographie et une tomodensitométrie abdomino-pelvienne.

D - Autres

Selon la localisation et le type de lymphome il sera également réalisé :

- une scintigraphie osseuse,
- une endoscopie digestive haute et/ou basse avec biopsies si nécessaire à la recherche d'helicobacter pylori. Elle est systématique s'il existe une atteinte ORL,
- une tomodensitométrie ou une IRM cérébrale,
- tout examen nécessaire selon les signes d'appel cliniques.

Le bilan d'extension d'un LMNH est résumé en utilisant la classification d'Ann Arbor (Tableau 5), initialement proposée pour la maladie de Hodgkin. Cependant sa valeur pronostique est moindre que dans la maladie de Hodgkin, dans la mesure où :

- une proportion élevée de malades ont d'emblée des localisations extra-ganglionnaires,
- l'extension de l'affection a une valeur pronostique moindre,
- les programmes thérapeutiques sont souvent identiques pour les stades II, III, IV.

L'absence ou la présence de fièvre (au moins 38°C pendant 15 jours consécutifs sans infection documentée), de sueurs nocturnes ou d'une perte de poids du corps d'au moins 10% du poids au cours des 6 mois précédents sont indiqués respectivement par la lettre ou le suffixe A ou B.

De plus, un bilan cardiologique est réalisé à la recherche de contre-indications aux traitements en raison de l'utilisation de cardiotoxiques (adriamycine). Celui-ci comprend la réalisation d'un électrocardiogramme et d'un échocardiogramme avec mesure de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche.

Stade	Définition
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou d'une seule localisation ou territoire extra-ganglionnaire (IE).
II	Atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme (II), éventuellement associé à une atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté (IIE).
III	Atteintes ganglionnaires situées de part et d'autre du diaphragme (III), accompagnées éventuellement d'une atteinte splénique (IIIS) ou d'une atteinte extra-ganglionnaire localisée (IIIE) éventuellement associée à une atteinte splénique (IIISE).
IV	Atteinte disséminée d'une ou plusieurs localisations extra-ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire.

Tableau 5 : Classification d'ANN ARBOR (173).

II - ORGANES LYMPHOIDES

A - Localisations ganglionnaires et spléniques

Comme nous l'avons dit, les ganglions sont la localisation préférentielle des lymphomes. La présence de masses volumineuses médiastinales ou abdominales est le plus souvent le signe de lymphomes agressifs. L'atteinte médiastinale massive est retrouvée dans 50% des lymphomes lymphoblastiques et plus de 20% des lymphomes à grandes cellules.

Les localisations spléniques primitives ou secondaires sont assimilées à des localisations ganglionnaires. Cependant, la fréquence des localisations secondaires spléniques varie avec l'histologie : elle est trouvée dans 50 à 60% des lymphomes de faible grade, et 20 à 40% des lymphomes à grandes cellules.

B - LMNH primitifs du médiastin

La majorité ont le thymus pour origine. Il peut s'agir :

- soit de lymphomes lymphoblastiques de phénotype T immature ;
- soit d'une entité de lymphome B diffus avec fibrose. Elle touche surtout la femme jeune. Elle se manifeste par une tumeur médiastinale compressive, le plus souvent localisée.

C - Lymphomes médullaires

L'atteinte médullaire est très fréquente au cours des LMNH. Elle se présente sous 3 aspects architecturaux différents : en foyer, interstitiel ou diffus.

La fréquence de l'atteinte ainsi que sa disposition sont variables selon le type histologique. L'aspect cytologique reproduit habituellement celui de l'atteinte ganglionnaire. L'étude immunophénotypique permet d'en préciser les caractéristiques et surtout de distinguer la population lymphoïde normale voire réactionnelle : cellules de type T ou cellules réticulaires dendritiques.

Le diagnostic de l'atteinte médullaire peut être ainsi de difficulté variable, d'autant que le retentissement sur l'état hématologique périphérique n'est pas constant. Le diagnostic se fonde sur l'aspect cytologique, la disposition de l'atteinte médullaire et surtout sur les études immuno-histochimiques.

III - ORGANES NON LYMPHOIDES

Ils peuvent être atteints de façon secondaire et toucher un ou plusieurs organes, dans le cadre d'un LMNH disséminé, ou bien l'être de façon primitive, c'est-à-dire isolée et révélatrice d'un LMNH. Dans ce dernier cas, ils ont souvent des caractéristiques cliniques, et/ou évolutives particulières.

A - LMNH primitifs du tube digestif (LPTD)

C'est la localisation primitive extra-ganglionnaire la plus fréquente en Europe.

Les symptômes révélateurs ne sont pas spécifiques et varient en fonction de la localisation : signes généraux, douleurs épigastriques, troubles du transit, complications aiguës chirurgicales à type de perforation ou d'hémorragie.

On distingue :

- les formes de type "occidental" atteignant sous forme focale le tube digestif;
- les lymphomes rassemblés sous le nom de "maladies immunoprolifératives de l'intestin grêle" (IPSID).

Deux types histologiques sont décrits : le MALT et la polypose lymphoïde (Manteau).

Il existe également au niveau de l'intestin grêle des proliférations tumorales de phénotype T qui apparaissent plus fréquentes au cours de la maladie coeliaque.

B - LMNH primitifs pulmonaires

Ils sont rares. Les symptômes et les signes cliniques ne sont pas spécifiques. L'aspect radiologique habituel est celui d'un ou de plusieurs nodules des lobes inférieurs. Ils sont généralement de faible malignité et dérivent du compartiment bronchique du MALT. Ils ont donc les caractéristiques histologiques et immunologiques du lymphome de MALT de faible malignité. Deux entités sont particulières.

⇒ la pneumopathie interstitielle lymphoïde :

Elle est révélée radiologiquement par un syndrome interstitiel. Elle est caractérisée sur le plan histologique par un infiltrat polymorphe de l'interstitium associé à une hyperplasie des follicules lymphoïdes.

⇒ la granulomatose lymphomatoïde :

Elle a été initialement décrite par LIEBOW et est actuellement considérée sur des arguments histologiques, immunologiques et moléculaires comme une forme agressive de lymphome angiotropique de phénotype T.

C - LMNH primitifs cutanés

Deux entités se distinguent les lymphomes épidermotropes des lymphomes non épidermotropes.

Les lymphomes épidermotropes sont représentés essentiellement par le mycosis fongoïde. C'est une affection du sujet âgé qui évolue en 3 stades. La maladie initialement localisée à la peau évolue secondairement vers une atteinte ganglionnaire, viscérale et éventuellement sous une forme leucémique (syndrome de SEZARY).

Les lymphomes non épidermotropes forment des nodules de taille variable, souvent regroupés, indolores. L'infiltrat lymphoïde siège dans le derme profond ou moyen, souvent autour des vaisseaux. Leur phénotype est variable T ou B.

D - LMNH primitifs du système nerveux central

Leur incidence a augmenté depuis l'épidémie de l'infection à VIH. C'est la localisation la plus fréquente compliquant un déficit immunitaire primitif ou acquis. Les symptômes ne sont pas spécifiques : crise comitiale, syndrome déficitaire, hypertension intracrânienne, démence, troubles visuels. La tomographie montre typiquement une ou plusieurs lésions homogènes, isodenses ou hyperdenses, le plus

souvent supratentorielles situées en périventriculaire de façon typique. Après injection, la prise de contraste est intense et l'oedème péritumoral d'importance variable. Ce sont presque toujours des lymphomes diffus à grandes cellules avec souvent une topographie angiocentrique. Le phénotype B est le plus fréquent.

E - Autres localisations de LMNH primitifs

Les localisations ORL concernent l'anneau de WALDEYER et plus rarement les fosses nasales et les sinus. Dans la plupart des cas, il s'agit de formes localisées mais il faut rechercher de manière systématique une atteinte gastrique. Le diagnostic peut se poser à l'occasion d'une dysphonie, d'une épistaxis, d'une obstruction nasale ou d'une adénopathie cervicale. L'histologie est le plus souvent de type diffus à grandes cellules mais au niveau des amygdales, on peut observer une atteinte folliculaire. Les lymphomes des fosses nasales et des sinus se traduisent par une rhinorrhée sanglante ou des ulcérations. Ce sont surtout des lymphomes diffus à grandes cellules.

Les lymphomes primitifs des glandes salivaires sont rares. L'atteinte est le plus souvent parotidienne et peut faire suite à une hyperplasie lympho-épithéliale associée ou non à un syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN. Ce sont surtout des lymphomes de faible malignité du MALT.

Les lymphomes de la thyroïde se développent en règle générale sur une pathologie déjà existante surtout une thyroïdite d'HASHIMOTO. Il s'agit surtout de LMNH de type folliculaire et mixte à grandes cellules.

Les lymphomes de l'oeil peuvent se développer au niveau de la conjonctive, de la rétine mais surtout de l'orbite. Il s'agit le plus souvent d'une localisation rétrobulbaire. Le type histologique est dans la plupart des cas diffus à petits lymphocytes ou à lymphoplasmocytes, qu'il faut distinguer d'hyperplasies lymphoïdes bénignes.

Les autres localisations des LMNH sont encore plus rares : osseuses, rénales ou génitales. Le type histologique est le plus souvent de haute malignité.

IV - PRINCIPES THERAPEUTIQUES

La stratégie thérapeutique diffère selon la localisation, le grade, le type histologique, l'âge, la masse tumorale, l'extension du lymphome, les facteurs pronostiques et le terrain. De nos jours, le principal critère de choix d'un traitement demeure le type histologique. Il est alors habituel de distinguer les lymphomes de faible ou de haut grade de malignité. Actuellement, les lymphomes de BURKITT et les lymphomes lymphoblastiques sont traités de manière particulière.

A - Lymphomes de faible grade de malignité

1. Formes localisées

Il est habituel de traiter ces formes par radiothérapie à une dose de 30 à 35 grays sur un territoire limité aux aires ganglionnaires atteintes. Dans les stades I d'ANN ARBOR, la radiothérapie peut être la seule modalité thérapeutique dans la mesure où les statistiques montrent que plus de 80% des malades demeurent en rémission complète plus de 10 ans. En revanche, dans les stades II, le taux de rechute à 5 ans atteint 30 à 50% justifiant d'associer une chimiothérapie. Ceci est d'autant plus vrai qu'il existe des facteurs de mauvais pronostic, notamment une masse tumorale volumineuse, des signes généraux ou une augmentation des LDH sériques.

2. Formes étendues

Elles correspondent à des stades III et IV de la classification ANN ARBOR, essentiellement du fait d'une fréquente atteinte de la moelle détectée par biopsie. Le plus souvent, cette atteinte lymphomateuse de la moelle n'a pas de retentissement sur l'hématopoïèse. Ici, un consensus est loin d'avoir été obtenu quant au traitement optimal, mais certaines orientations se dégagent (157).

Dans ces stades III et IV folliculaires, l'atteinte médullaire n'a pas le même pronostic défavorable que dans les formes agressives. Il est possible malgré la dispersion des atteintes de laisser les patients en abstention thérapeutique s'il n'existe pas de facteurs de mauvais pronostic soit :

- une masse tumorale >7 cm
- des signes généraux "B"
- des LDH élevées.

Les formes avec des critères de gravité sont traitées par une polychimiothérapie, associant à doses faibles une anthracycline, un alkylant, un poison du fuseau, délivrée en général par cures mensuelles sur des périodes de 18 mois. L'étude GELF 86 a montré de plus, que l'association chimiothérapie Interféron α pendant 18 mois améliorerait de façon considérable et de manière significative le taux de rémissions (85% contre 69%), la durée de survie sans progression (50% contre 30%) et enfin la survie globale (85% contre 70%), mesurée à 3 ans.

C'est par rapport à ce traitement de référence des lymphomes folliculaires de formes étendues et de forte masse tumorale que de nouvelles thérapeutiques sont évaluées. Il en est ainsi de la Fludarabine, analogue des purines, qui a déjà été utilisée pour le traitement des rechutes des lymphomes folliculaires. Cette molécule est encore en cours d'évaluation en utilisation de première intention.

Le problème thérapeutique se situe pour les lymphomes folliculaires de forte masse tumorale de l'adulte de moins de 60 ans. Il paraît légitime de tester en première intention une intensification thérapeutique par chimiothérapie à haute dose associée ou non à une irradiation corporelle totale avec restauration hématopoïétique par autogreffe. Il est alors nécessaire qu'aucune thérapeutique n'ait été réalisée et que les cellules lymphomateuses n'aient pas encore développé de multiples lésions géniques qui au cours de l'évolution spontanée accroissent la malignité clinique et la résistance

aux chimiothérapies. Plusieurs études prospectives sont actuellement en cours dans le monde.

B - Lymphomes de haut grade de malignité

L'évolution spontanée des LMNH de haut grade est très rapidement défavorable car la progression tumorale conduit rapidement au décès.

L'identification de facteurs pré-thérapeutiques prédictifs du taux de réponse confirme que, pour un sous-type histologique donné, il existe une hétérogénéité clinique. Un consensus a été trouvé et fait apparaître que 3 facteurs sont prédictifs du taux de réponse, du taux de rechute et de la survie :

- le stade de l'extension tumorale, apprécié par la classification d'ANN ARBOR,
- la dégradation de l'état général, apprécié par l'échelle ECOG,
- le taux de LDH sérique.

Ainsi, on identifie au départ les sous-populations de patients ayant un risque pronostique défini. Cela permet alors d'appliquer non plus à une population hétérogène de malades mais à une population sélectionnée sur le risque pronostique de nouvelles modalités plus intensives, que l'on peut comparer avec une modalité thérapeutique de référence. Le traitement des lymphomes agressifs nécessite l'utilisation de chimiothérapies lourdes, associant des anthracyclines à fortes doses à de l'endoxan, les poisons du fuseau, des corticoïdes avec parfois du méthotrexate, de la bléomycine. Ces combinaisons donnent de meilleurs résultats lorsque les chimiothérapies sont administrées avec une dose et une intensité >75%. Il est préférable d'éviter de diminuer les doses ou d'espacer les cures.

L'autogreffe est la dernière étape de restauration hématopoïétique dans une procédure d'intensification maximale des doses de chimiothérapie, éventuellement associée à une irradiation corporelle. Utilisée en première ligne de traitement, l'intensification suivie d'autogreffe apporte un bénéfice aux patients ayant un lymphome agressif, mais uniquement à ceux d'entre eux qui sont identifiés comme gravement atteints au stade initial. Elle est dans l'état actuel de nos connaissances l'arme la plus efficace pour traiter toutes les rechutes des lymphomes agressifs.

CHAPITRE 3 - FACTEURS ETIOLOGIQUES ET RISQUES PROFESSIONNELS

L'incidence des lymphomes est croissante depuis plusieurs années dans le monde et spécialement en Europe (38). De nombreux facteurs prédisposants et étiologiques sont déjà bien connus. Ils comprennent les déficits immunitaires congénitaux ou acquis de différents types, les désordres immunologiques (polyarthrite rhumatoïde, syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN, maladie coeliaque, syndrome de WISKOTT-ALDRICH, déficit en Ig A) dont le risque est 100 fois plus élevé, les facteurs familiaux et certaines infections virales (EBV, VHC, HIV, HTLV-1) (60, 102, 115, 154). Les patients qui ont subi une immunodépression pour prévenir un rejet de greffe après transplantation soit d'un organe soit de cellules souches périphériques ont un risque élevé de 40% de LMNH (154).

Cependant ces différents facteurs étiologiques, en particulier l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, le vieillissement de la population ne permettent pas d'expliquer à eux seuls l'importante progression des LMNH. Le changement des classifications et l'amélioration du diagnostic ne semble pas être la cause de cette importante progression (6, 9, 48, 77, 83, 167).

De récentes études épidémiologiques (4, 56, 59, 65, 86, 114, 144, 146, 163, 201) ont mis en évidence des facteurs de risque environnementaux et professionnels qui pourraient jouer un rôle important dans la survenue des LMNH. Certains métiers à risque accru de LMNH ont été identifiés par ces études, notamment les agriculteurs (surtout les épandeurs de pesticides), les éleveurs, les meuniers, les travailleurs du bois, les bûcherons, les chimistes, les coiffeurs, les machinistes, les imprimeurs et les

ouvriers travaillant dans le pétrole, le caoutchouc, les matières plastiques et l'industrie textile.

Mais pour certains auteurs (77, 190) seulement une partie des LMNH serait dû aux facteurs étiologiques suivants : virus, facteurs familiaux, médicaments, radiations, expositions professionnelles, colorants pour cheveux, alimentation, pollution environnementale. Se pose alors la question de l'origine de l'augmentation récente de l'incidence des LMNH. Il semble en effet prématuré d'expliquer cette augmentation par le seul effet immunosuppresseur des agents étudiés. Certains de ces facteurs de risque sont également connus pour entraîner des leucémies et la maladie de Hodgkin, cependant seule l'incidence des lymphomes augmente de façon spectaculaire. Une des explications pourrait être une action toxique sur le système immunitaire qui provoquerait une activité cellulaire spécifique ne donnant ainsi qu'un type particulier de tumeur (190).

I - FACTEURS TOXIQUES

A - Les pesticides et l'élevage

Les pesticides comprennent les herbicides, les insecticides, les fongicides et d'autres agents. Ces différents produits semblent être impliqués dans la survenue des LMNH en agriculture (10, 17, 19, 52, 94, 104, 108, 146, 150, 156, 163, 197, 204). Plusieurs études (150, 214) ont identifié les différents types de pesticides pouvant être des facteurs de risque des LMNH : des herbicides comme l'acide phénoxyacétique, de la triazine, des insecticides comme les organophosphorés, des fongicides et des fumigants.

Les pesticides ont un effet immunotoxique certain d'hypersensibilité mais celle-ci reste une plainte rare chez les sujets exposés (188). Ils semblent avoir également un rôle dans les maladies auto-immunes. Malgré le manque d'études chez l'homme un

risque sur le système immunitaire ne peut être exclu spécialement dans les expositions chroniques (188).

Nous allons d'abord aborder les différents types de pesticides puis nous verrons les différents points de vue des auteurs.

Enfin concernant la production de pesticides, on retrouve une augmentation du risque aux alentours, jusqu'à 7,5 Km des usines de fabrication (208).

1. Les herbicides :

Les acides phénoxyacétiques incluant le 2,4 D, le 2,4,5 T, l'acide 2 méthyl 4 chlorophénoxyacétique, sont largement utilisés depuis le milieu des années 1950 pour débroussailler les terrains en friche (149, 161). C'est le 2,4D qui est le plus utilisé notamment sur les cultures de blé, maïs, avoine, seigle, orge, canne à sucre et sorgho. Il est également utilisé en sylviculture, mais aussi sur les pelouses et les gazons comme les parcours de golf (100, 201). Une étude expérimentale (80) a mis en évidence un risque accru de LMNH chez les chiens des propriétaires qui utilisaient le 2,4 D pour leur gazon.

Les acides phénoxyacétiques (ou phénoxyacides) sont chimiquement apparentés aux chlorophénols et tous deux semblent avoir une relation avec la localisation cutanée des LMNH. Tout comme les chlorophénols, les phénoxyacides pourraient être contaminés par les dioxines et il est possible que l'exposition à de telles impuretés entraînent cette localisation (136).

L'hypothèse d'une association entre l'exposition aux herbicides et la survenue des LMNH repose sur quelques études à partir de certificats de décès mais surtout sur des études de type cas-témoins (33, 34, 84, 129, 190).

Les principales études réalisées ont montré qu'il existait un risque accru de LMNH chez les personnes exposées aux phénoxyacétiques (75, 84, 108, 136, 145, 214, 215). L'étude réalisée dans le KANSAS (84) a montré que ce risque était multiplié par deux chez les agriculteurs exposés aux chlorophénoxyherbicides par rapport à la population générale. Certaines de ces études ont même évalué l'augmentation de risque en fonction du nombre de jours d'exposition par an (84, 108, 145, 214, 215).

Ainsi, l'utilisation plus de 21 jours par an d'herbicides et spécialement de 2,4 D accroît significativement le risque. Par contre, l'utilisation de produits différents comme le 2,4,5 T ou l'acide 2 méthyl 4 chlorophénoxyacétique n'entraîne pas de risque accru de LMNH (145, 204, 214).

Ce risque est plus élevé chez les agriculteurs qui n'utilisent pas régulièrement de protections individuelles lorsqu'ils appliquent les pesticides (37). Lorsqu'ils ne changent pas de vêtement pour l'épandage des pesticides, il se produit alors une contamination cutanée avec pénétration de produit. A ce propos, une étude suédoise (136) portant sur les LMNH cutanés a démontré l'existence d'une relation entre les LMNH cutanés et l'utilisation des phénoxyacides.

En 1981 une étude suédoise (75) rapporte un risque accru de lymphomes malins chez les personnes exposées aux acides phénoxyacétiques et aux chlorophénols.

CANTOR et al. (37) ont mis en évidence que le type histologique de LMNH le plus fréquemment associé à l'utilisation des hydrocarbures chlorés, des organophosphorés et des herbicides était le lymphome B à petites cellules. De même AMADORI et al. (4) ont rapporté un risque élevé pour les LMNH de bas grade et la leucémie lymphoïde chronique chez les éleveurs.

Les autres types d'herbicides ont été beaucoup moins étudiés donc leur incidence est beaucoup plus difficile à évaluer.

Les triazines ont fait l'objet d'études cas-témoins et tout particulièrement l'atrazine pour laquelle le risque semble être plus élevé (84, 162, 215, 216).

L'atrazine est l'herbicide le plus commun et le plus utilisé aux USA, il est également un contaminant des nappes phréatiques du "Midwest" des USA (216). Cependant il faut modérer ces résultats car il existe souvent une exposition multiple avec le 2,4 D et les insecticides organophosphorés (216).

2. Insecticides :

Les insecticides apparaissent associés à un risque augmenté de LMNH (84, 190, 214). Des études basées sur le certificat de décès ont ainsi montré une association entre la mortalité par LMNH et les régions où étaient particulièrement utilisés les insecticides (32, 33). Les produits les plus souvent en cause sont le carbaryl, le chlordane, le DDT, le diazinon, le dichlorvos, le lindane, le malathion, la nicotine et le toxaphène (37, 61). Le risque semble également accru avec l'utilisation des organophosphorés (215). Les carbamates, phosphates et DDT, utilisés dans l'élevage des animaux fermiers sont associés à un risque accru de LLC et de LMNH de bas grade (132). L'exposition précoce dans l'enfance semble favoriser l'apparition de la maladie.

Certains insecticides ont une activité immunodépressive. Leur administration chez les rats permet d'obtenir une disparition de la réponse immunitaire cellulaire et humorale (190). Ce mécanisme pourrait être impliqué dans la survenue de LMNH chez les patients exposés aux insecticides.

3. Fongicides et fumigants :

Ils augmentent le risque de LMNH chez les employés des moulins (farine) (3). Certains auteurs (67, 68) ont mis en évidence des anomalies chromosomiques particulières chez des sujets manipulés la phosphine seule ou en association avec un pesticide.

Lors de la saison de fumigation et peu de temps après, les délétions et perte de chromosomes sont plus élevées et de façon significative. Le taux de phosphine mesuré, à cette période de l'année, est supérieur aux normes acceptables. Or, la phosphine est également utilisée dans l'industrie de la micro-informatique. La possibilité d'une plus grande exposition et de séquelles à long terme doivent être prise en considération (67).

4. Cas particulier de l'élevage :

L'exposition à des animaux d'élevage autres que les chiens, chats et oiseaux semble être en rapport avec un risque élevé de LMNH (94, 149, 158) sans explication biologique claire et rationnelle prouvée. De nombreux auteurs soupçonnent une étiologie virale sans qu'aucune étude n'a pu confirmer cette hypothèse (144, 146, 190).

A côté de l'élevage, nous pouvons rapporter le problème des ouvriers des abattoirs pour lesquels il semble exister une incidence accrue de certains cancers dont les LMNH. Ces ouvriers sont potentiellement exposés à des virus oncogènes (incluant le virus de la leucémie bovine, SV40). D'autres travailleurs sont exposés à des produits cancérigènes comme le 2,4,6-trichlorophénol qui est utilisé pour traiter les peaux.

5. Discussion globale :

Les différentes études précitées et la variété d'exposition aux pesticides peuvent suggérer la possible participation de ceux-ci dans le développement et l'augmentation de l'incidence des LMNH.

Cependant, de nombreuses études ne différencient pas les applicateurs de pesticides des autres agriculteurs ce qui entraîne un biais d'estimation et donc une dilution du risque. La mise en évidence une relation entre l'exposition à certains pesticides et les agriculteurs, soulève le problème de la responsabilité individuelle du composé (37). Cela pourrait entraîner l'estimation du risque vers le zéro. Il faudrait donc de meilleures informations sur la réalité de l'exposition, le type de pesticides utilisés ainsi que la prévalence de l'exposition aux pesticides.

En ce qui concerne le risque chez la femme, des études réalisées (204, 215) n'ont pas retrouvé de risque élevé chez les femmes qui travaillaient à la ferme ; cependant le nombre de femmes qui préparent ou appliquent les pesticides est infime en comparaison à celui des hommes. L'étude sur les femmes agricultrices a donc été

reprise (218). Elle suggère que le risque de LMNH chez les femmes qui vivent ou travaillent à la ferme est moindre par rapport à celui des hommes. Ceci reflète la différence de niveau d'exposition. Pourtant, quand l'exposition est identique chez la femme, comme l'exposition aux organophosphorés et aux hydrocarbures chlorés utilisés pour les animaux ou pour les bâtiments, un excès de LMNH apparaît. Il existe beaucoup d'activités effectuées à la ferme qui n'ont pas été prises en compte dans le questionnaire de cette étude. Le risque lié à ces différentes activités et modalités d'exposition a donc été ignoré dans cette étude, comme le reconnaissent les auteurs, et mérite donc des investigations futures plus précises (218). Ainsi d'autres études (114, 122, 158) montre l'existence d'un risque élevé chez les femmes travaillant seules à la ferme.

De façon contradictoire par rapport à ces données d'autres études ne retrouvent pas de risque élevé ou bien celui-ci n'est pas significatif en ce qui concerne l'exposition aux pesticides et les LMNH (4, 23, 33, 50, 61, 116, 161, 197, 205, 206, 207) et même remettent en cause le lien de causalité entre le 2,4D et les LMNH ce qui donne lieu à une réponse de BLAIR et ZAHM (20). Ils critiquent ces études en montrant que les effectifs analysés sont trop petits et donc les conclusions un peu hasardeuses (20). Certaines études tentent d'expliquer pourquoi les résultats sont différents, notamment WIKLUNG et al. (205) qui reconnaissent d'une part que leur cohorte est jeune concernant l'exposition aux pesticides, d'autre part que les épandeurs sont mélangés à tous les autres agriculteurs et enfin que la population agricole semble être moins médicalisée en Suède ce qui entraîne sûrement une sous-estimation de l'incidence des lymphomes (207). Aussi les auteurs estiment qu'un suivi de leur cohorte s'avère nécessaire. Il en est de même pour ASP et al. (7) qui ne retrouve pas d'augmentation du risque avec l'utilisation du 2,4-D et du 2,4,5-T. Cependant ils estiment que la puissance statistique de leur étude est faible donc il faut rester prudent quant à leur conclusion.

Dans l'étude de DUBROW (55) sur les agriculteurs d'HANCOCK, le risque bas est peut-être dû à une mauvaise classification professionnelle sur le certificat de décès. En effet, de nombreux ouvriers agricoles ont été enregistrés dans une autre catégorie professionnelle que celle des agriculteurs. Cela montre bien les limites d'exploitation du certificat de décès pour ce type d'enquête.

En conclusion, on peut dire que, malgré des études peut-être moins ciblées sur le 2,4 D, l'utilisation de phénoxyherbicides augmentent l'incidence des lymphomes malins non Hodgkiniens.

B - Solvants et produits chimiques

De nombreuses études (17, 75, 77, 119, 137, 150, 201) ont suggéré qu'il existait une relation entre certains produits chimiques et les LMNH. Les produits impliqués sont le benzène (CIRC groupe I) bien connu pour son action leucémogène, le styrène (CIRC groupe II B), le 1,3-butadiène (CIRC groupe II A), le trichloréthylène (CIRC groupe III), le perchloréthylène, le créosote (mélange de crésols : isomères de l'hydroxytoluène, de phénols, de gaïacol et d'hydrocarbures aromatiques polycycliques) (CIRC groupe II A), les arsénates de plomb, le formaldéhyde (groupe II A), les solvants des peintures, les huiles et les graisses (CIRC groupe I).

Les solvants organiques comprennent un large groupe de produits largement utilisés dans l'industrielles et l'agriculture. L'exposition aux solvants organiques est associé à un risque élevé de LMNH d'autant plus que la durée d'exposition a été longue (74, 137, 143, 149). BLAIR et al. (17) ont montré que les LMNH folliculaires et les LMNH diffus étaient associés tous les deux à l'exposition au benzène, alors que les LMNH diffus semblent liés à l'utilisation de différents solvants et du formaldéhyde. Les LMNH folliculaires sont rencontrés également de façon excessive chez les travailleurs exposés aux huiles et aux graisses.

Comme nous le rapporte WEISENBURGER (201), les études chromosomiques des LMNH des patients exposés aux solvants ont montré une proportion élevée de cas d'aberrations chromosomiques complexes dont des translocations fréquentes impliquant le chromosome 14 au niveau de la bande q32. De plus, l'exposition prolongée aux solvants entraîne une nette diminution du nombre de lymphocytes T (190).

Le butadiène et plus particulièrement le 1,3-butadiène est souvent étudié (46, 47, 105, 120, 121, 126, 140, 193, 219). Expérimentalement, le butadiène est cancérigène pour l'animal au niveau de plusieurs organes et peut induire l'apparition de lymphome. Le butadiène est métabolisé en époxydes mutagènes et cancérigènes

chez tous les mammifères étudiés y compris l'homme. Les lésions génétiques induites sont identiques à celles observées dans les autres cancers de l'homme. Des adduits ont été détectés dans les urines et au niveau de l'ADN hépatique de travailleurs exposés. Il existe un locus très précis atteint chez la souris (le hprt), identique à celui de l'oxyde d'éthylène et des agents alkylants (126). Pour certains auteurs (120, 121,140)

L'exposition prolongée au styrène semble également impliqué dans l'apparition de LMNH (99, 105). Chez des sujets exposés plus d'un an, un risque deux fois plus élevé a été observé 20 ans après la première exposition (99). De façon contradictoire, WONG et al. ne retrouvent pas d'augmentation significative dans l'industrie des plastiques utilisant le styrène (211).

Chez l'animal certains lymphomes cutanés pourraient résulter d'un contact chronique avec différents types de substances chimiques (28). Les études chez l'homme n'ont pas retrouvé ce fait, mais une telle hypothèse n'est pas exclue pour certains lymphomes (28, 151).

L'oxyde d'éthylène a également été mis en cause dans la survenue des LMNH (175). Ainsi la relation semble exister lors d'exposition cumulée chez l'homme mais n'existe pas chez la femme. Elle est augmentée lorsque l'exposition est supérieure à 10 ans (175). Cependant plusieurs études (169, 182,210) ne retrouvent aucune association significative.

Lors de la production de chlorure d'éthylène il existe une émanation de sous-produits (dichlorure d'éthylène, éther bichloroéthyl) qui sont soupçonnés de provoquer un excès de décès par LMNH (12).

Dans l'industrie du plastique et du caoutchouc il semble également exister un risque élevé de LMNH (166). Bien que certaines études ne trouvent pas d'association entre les lymphomes et l'industrie du caoutchouc (199).

Pour HAGMAR et al. (71, 72) il n'existe pas d'association entre les LMNH et l'exposition aux différents dérivés isocyanates. Pour d'autres (165), les conclusions sont encore prématurées et les études méritent d'être poursuivies.

Pour les personnes travaillant dans la fabrication des pièces métalliques un risque significatif apparaît, peut être lié aux huiles de coupe utilisées.

Certains (98) montrent une corrélation entre l'exposition au chrome et au nickel et les lymphomes gastriques.

L'imprimerie est un secteur à risque toxicologique du fait de l'emploi de nombreuses substances (solvants, encres, pigments minéraux et organiques, acides et bases) (148). Cependant BLAIR et LINOS (18) en 1993 n'ont pas trouvé de risque significativement élevé pour les LMNH chez les personnes travaillant dans l'imprimerie.

Le méthyl tertiaire butyle éther (MTBE) peut être considéré comme un cancérigène possible pour l'homme. En effet il provoque une augmentation du risque de LMNH chez la souris (11, 118). Il faut cependant noter qu'il contient souvent un contaminant qui est le formaldéhyde. De plus, le MTBE a été retrouvé dans l'eau de boisson de certaines localités en Italie mais aucune relation n'a pour l'instant été mise en évidence (11).

C - Poussières et particules

Elles ont été incriminées dans le cadre d'exposition professionnelle mais elles paraissent être un facteur de risque peu important de survenue d'un LMNH (39, 163, 201). Les poussières spécifiquement impliquées sont celles de bois et de coton. SCHERR et al. (163) ont trouvé un risque 8 fois plus élevé pour les LMNH diffus à grandes cellules chez les travailleurs exposés aux poussières et aux particules. Cependant de nouvelles études semblent nécessaires afin de confirmer ces données et d'éliminer des biais comme l'utilisation de produits de protection pour le bois tels que le créosote et les pesticides (chlorophénols, acide phénoxyacétique).

D - Produits de coloration pour cheveux

Les produits de coloration pour cheveux sont largement utilisés. Ils contiennent des agents mutagènes et cancérigènes chez les animaux (201). Ces agents varient selon le type de produits et la couleur. Il semble que les produits de coloration pour cheveux puissent affecter le système immunitaire. Les amines aromatiques contenues dans ces produits sont absorbées au niveau du cuir chevelu et subissent une métallisation par acétylation. ZAHM et al. (213) rapportent l'hypothèse que ces produits agiraient essentiellement chez des sujets de phénotype acétyleur lent.

Ainsi des associations entre les expositions professionnelles aux produits colorants pour cheveux et les lymphomes ont été rapportées. Chez les coiffeurs le risque de développer une hémopathie est plus élevé (25, 171). Par contre, certains auteurs ne retrouvent pas d'augmentation du risque de leucémies lymphoïdes chroniques lors de l'utilisation de ces produits (213) et montrent que les coiffeurs atteints de syndrome d'immunodépression (SIDA) n'ont pas de risque supplémentaire en manipulant les produits de coloration (48).

Un risque accru de LMNH apparaît également chez les utilisateurs (213). Les hommes utilisant des colorations auraient un risque 2 fois plus élevé de développer un LMNH (36). Ce risque augmente de manière significative avec la durée et la précocité d'utilisation. La fréquence d'utilisation ne semble pas jouer de rôle. Un type histologique semble ressortir dans cette étude, le lymphome folliculaire.

Dans l'étude menée au Nebraska (USA), le risque de LMNH chez les femmes utilisant des colorations et plus particulièrement des colorations foncées (châtain foncé, brun ou auburn) est élevé (213). A noter que dans cette étude il est montré que le risque est également plus élevé pour la maladie de HODGKIN et le myélome multiple. D'autres études amènent aux mêmes résultats (39, 82).

Les femmes jeunes utilisant des colorations auraient également un risque accru de LMNH (15, 201).

Cependant il semble encore nécessaire que d'autres recherches soient réalisées afin de déterminer avec précision le risque pour chaque composé de la coloration.

La VECCHIA et al. (107) adoptent une position plus critique envers ces différentes études cas-témoins. Le risque élevé semble être réel pour les professionnels. En revanche, ces auteurs pensent que l'interprétation des résultats chez les utilisateurs est à modérer, en raison de l'existence de nombreux biais méthodologiques dans les différents travaux. Ils critiquent également le fait qu'aucune d'entre elles ne se soient intéressées au dosage des colorants dans le tissu lymphoïde et par conséquent qu'aucun mécanisme biologique n'est pu être établi dans ces différentes études épidémiologiques.

II - FACTEURS INFECTIEUX

A - Les virus

De nombreux virus sont impliqués dans la survenue des LMNH. La contamination par certains d'entre eux comme (HIV, HTLV-1, VHC) peut avoir une origine professionnelle.

1. Le Virus Epstein Barr Virus (EBV)

L'EBV est un virus à ADN de la famille des herpès virus. Sa prévalence est élevée dans la population générale. Il infecte préférentiellement les cellules B par un récepteur commun (CD23) à celui de la fraction C3d du complément et des cellules de l'épithélium naso-pharyngé. Dans la majorité des cas, cette infection des cellules B demeure latente grâce à un contrôle spécifique cellulaire T. Dans certains cas, cette infection des cellules B par l'EBV évolue vers une prolifération oligo-clonale puis monoclonale incontrôlée de type lymphomateuse (174). L'infection par l'EBV semble être associée à certains types histologiques de LMNH. Ces techniques de mise en

évidence par polymerase chain reaction (PCR) sur des biopsies ont permis de révéler la présence du génome viral dans des cellules tumorales (130).

PALACKDHARRY (139) rappelle que dans les zones d'endémie du lymphome de BURKITT, presque tous les patients ont dans leur cellules tumorales de l'ADN viral d'EBV. La lymphomagenèse est très caractéristique dans le lymphome de BURKITT.

Les étapes de son développement comportent :

- une 1° étape : la prolifération de cellules B infectées par l'EBV (infection non contrôlée) responsable d'une "immortalisation" de ces cellules B,

- une 2° étape : la survenue de cassures chromosomiques et de translocations caractéristiques comme celle de l'oncogène c-myc sur le chromosome 8 avec les gènes des immunoglobulines sur les chromosomes 2, 14 et 22. Cette translocation entraîne une activation et une surexpression de l'oncogène c-myc qui est responsable de la transformation des lymphocytes B en cellules malignes comme cela a été prouvé *in vitro*.

Le rôle de cofacteurs notamment nutritionnels ou infectieux (paludisme) est également mis en cause.

La part respective de chacun d'eux et leur ordre d'intervention n'est pas clairement établie(174).

Ses mécanismes d'action dans les autres types de lymphomes ne sont pas complètement élucidés même si OSHIMA et al. (135) semblent le trouver à toutes les étapes de la lymphomagenèse. Une relation significative entre l'infection latente à EBV et les LMNH a été établie lors d'une immunodépression acquise ou congénitale. Ainsi l'apparition de lymphomes cérébraux primitifs dans le SIDA est très fortement corrélée à la présence de l'EBV.

L'EBV est non seulement associé à l'apparition de lymphomes B mais également à celle de lymphomes T. Ainsi, il est présent dans les lymphadénopathies angio-immunoblastiques, les lymphomes angiocentriques (la granulomatose lymphoïde de LIEBOW et le granulome malin centro-facial dans sa forme maligne). TERAMOTO (181) retrouve même plus souvent l'EBV dans les LMNH T que dans les lymphomes B. Il ajoute que les lymphocytes non néoplasiques sont plus souvent infectés que les

cellules lymphomateuses. MUELLER (130) rapporte qu'une personne immunocompétente, après infection ancienne, possède des anticorps de type Immunoglobulines G contre les antigènes VCA et EBNA. Les patients suivis pour un LMNH ont caractéristiquement un titre élevé d'Ig G anti VCA et parfois des IgM anti EA, mais peu ou pas d'Ig anti-EBNA. C'est le schéma d'une activation virale. Dans cette analyse (130) des titres élevés d'IgG et d'IgM anti-VCA sont associés à un risque plus élevé de LMNH. Enfin, il est suggéré que l'association EBV et LMNH est plus commune chez les personnes âgées et peut être due à une plus importante activation virale chronique secondaire à une immunodépression infra-clinique. Cependant, si l'augmentation des lymphomes était corrélée à l'augmentation de la réactivation virale, seule le pic des personnes âgées grandirait. Or l'incidence des lymphomes augmente de façon ubiquitaire, il est donc nécessaire de chercher des facteurs qui pourraient influencer une immunodépression. MUELLER (130) propose comme facteur, l'amincissement de la couche d'ozone qui entraînerait un passage plus important de radiations ultraviolettes provoquant une immunodépression.

BADDOURA et al. (8) notent que l'EBV ne joue pas de rôle dans l'induction des maladies immunoprolifératives de l'intestin grêle (IPSID, entité appartenant aux lymphomes méditerranéens).

2. Le Virus de l'Immunodéficience humaine (VIH)

Environ 5 à 10 % des patients ayant un SIDA développent un lymphome agressif principalement de phénotype B. Le VIH ne joue pas un rôle direct dans ces LMNH puisque les cellules lymphomateuses ne contiennent pas son génome. Ainsi, dans certains cas, une coinfection par l'EBV entraîne une prolifération poly- ou oligo-clonale de lymphocytes B, celle-ci est directement liée à la destruction par le VIH de cellules lymphoïdes T, chargées de leur rétrocontrôle (174). Pour certains auteurs, les SIDA associés aux LMNH sont couplés avec des lésions génétiques importantes (154). Il semble que tous les types histologiques soient augmentés avec semble-t-il une prédominance des lymphomes de haut grade (139). Nous ne développerons pas ce sujet volontairement car ayant déjà fait l'objet d'une abondante littérature.

3. Le Virus Human T cell Leukemia/lymphoma 1 (HTLV-1)

Cet agent est un rétrovirus C à ARN et se transmet par l'intermédiaire de cellules vivantes infectées (contacts sexuels, transmission verticale, transfusion...). L'infection HTLV-1 sévit à l'état endémique dans les régions méridionales du Japon, dans les Caraïbes et dans le Sud est des Etats unis. Il a été isolé en 1978 dans des cellules tumorales de patients ayant une hémopathie T. Le mécanisme exact de transformation des cellules T en cellules tumorales est pour l'instant mal connu. Le virus semble être intégré dans le génome de certaines cellules qui vont se reproduire et ainsi donner de nombreuses cellules infectées. Ensuite il aurait une action mutagène chez les personnes immuno-déprimées (139). Il a été impliqué dans l'étiologie des leucémies lymphoïdes chroniques T (ou LLC T) au Japon et dans les Caraïbes (130, 154). Dans le même secteur géographique il existe une relation inverse entre l'âge et la séropositivité pour l'HTLV-1. De plus, les lymphomes B sont prédominant chez les sujets âgés, ce qui laisse supposer qu'une contamination précoce par ce virus est un facteur de risque important de développer une LLC (154). Les études épidémiologiques comme le rapporte PALACKDHARRY et al. (139), indiquent que les individus infectés en période périnatale par l'HTLV-1 ont plus de risque de développer une LLC. Cependant il a une distribution géographique très particulière avec un faible niveau de transmission et il est responsable d'un sous-type particulier de lymphome (139).

4. Le Virus de l'hépatite C (VHC)

La prévalence de l'infection à VHC chez les patients ayant un LMNH est beaucoup plus élevée que chez les patients ayant une autre hémopathie (221). Il est surtout associé aux LMNH avec atteinte extra-ganglionnaire. Quelques types histologiques semblent plus incriminés comme le type immunoblastique ou monocytoïde du MALT (221).

POZZATO et al. (154) trouvent une association entre le virus de l'hépatite C et les LMNH B. Le mode d'action du VHC n'est pas élucidé et nécessiterait, selon ces auteurs, des études expérimentales *in vitro* sur cultures cellulaires.

Pour d'autres auteurs (153, 154, 170) le VHC est souvent associé à une cryoglobulinémie mixte (CM) mais la physiopathologie de leur relation reste encore un mystère. Ce désordre, caractérisé par la prolifération clonale de lymphocyte sécrétant un facteur rhumatoïde, est classé dans les LMNH de faible grade (153). La présence de VHC dans les cellules mononucléées périphériques chez les patients porteurs chroniques avec ou sans cryoglobulinémie mixte, suggère que les cellules B puissent être la cible du virus qui interagirait dans la lymphomagenèse. L'étude de PIOLTELLI et al. (153) portant sur 126 patients, a montré une prévalence élevée de porteurs du VHC, chez les patients atteints de LMNH. L'auteur se pose la question d'un facteur de confusion comme l'âge.

Actuellement donc, le VHC n'est pas reconnu dans ce cas comme un virus oncogène, d'autant que le génome viral n'a pas été retrouvé dans les lymphocytes sanguins chez les patients porteurs de cryoglobulinémie mixte (170). L'une des hypothèses serait, comme pour *Helicobacter pylori*, la formation d'une prolifération polyclonale par stimulation directe du VHC puis transformation en un clone sans intervention de celui-ci (170).

FERRI et al. (57) rapportent que le VHC serait impliqué dans le développement de l'hépatocarcinome même en l'absence de lésions cirrhotiques. Il semble donc que le VHC ait un effet oncogénique direct dans le cadre d'une infection chronique. En effet, il a un lymphotropisme important et de sévères désordres autoimmuns et lymphoprolifératifs sont corrélés à l'infection chronique (hépatite auto-immune, cryoglobulinémie, LMNH B). Sur 500 patients ayant une hépatite C chronique, il semble que le temps d'apparition d'un LMNH B soit de 9 ans en moyenne et qu'il soit préférentiellement de bas grade (57). Mais les mécanismes d'action du VHC ne sont pas connus et l'existence de cofacteurs est probable.

B - Helicobacter Pylori (HP)

L'infection à *Helicobacter Pylori* entraîne une gastrite chronique qui permet à la muqueuse gastrique la prolifération d'un tissu lymphoïde, à partir des nids lymphocytaires sous-épithéliaux pouvant aboutir au développement d'un lymphome (63, 131, 141, 177, 198). Il était déjà connu pour entraîner des cancers gastriques situés en dehors du cardia (142, 178).

Une étude italienne (54) a mis en évidence une augmentation de l'incidence des LMNH dans une région où l'incidence du carcinome gastrique était aussi élevée. L'infection à *Helicobacter pylori* a été démontrée par analyse anatomo-pathologique sur biopsies dans 87 % des cas.

WOTHERSPOON et al. (212) ont également trouvés dans 92 % de leurs observations la présence d'*Helicobacter pylori*. Il apparaît donc que la présence d'*Helicobacter pylori* soit un facteur prédisposant important de développement des LMNH gastriques. Enfin, l'éradication d'*Helicobacter* par antibiothérapie a permis la régression de l'infiltration dans certains cas de lymphomes gastriques. Cette éradication pourrait réduire la prévalence des lymphomes gastriques dans le futur (154).

NAKUMURA et al. (131) ont repris 237 cas de LMNH primitifs de l'estomac traités dans leur institution entre 1962 et 1995. Leurs résultats révèlent une prévalence d'infection à HP 61% des cas étudiés, sans différence significative entre les types histologiques de lymphomes gastriques, MALT ou non MALT. Leur travail montre également que la présence de HP est plutôt associée aux formes peu évoluées de lymphomes gastriques, c'est-à-dire où l'infiltration pariétale est limitée et de faible grade histologique, et que l'infection à HP régresserait ou disparaîtrait au cours de l'évolution des lymphomes gastriques. Ces faits sont à rapprocher de la régression totale ou partielle des lésions histologiques de lymphomes gastriques observée après éradication thérapeutique de HP. Cependant, la régression des lésions histologiques de lymphomes gastriques après éradication thérapeutique de HP a été observée essentiellement dans le lymphome de Malt de faible degré histologique de malignité. Ces résultats sont à confirmer par d'autres études, notamment en occident, et par un suivi à long terme des malades, afin de préciser les rapports entre la progression des

lésions de lymphomes gastriques, l'évolution de l'infection à HP, et le traitement d'éradication.

III - FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

En dehors des facteurs génétiques et professionnels, certains auteurs suggèrent l'existence de cofacteurs environnementaux dans la pathogénie des LMNH (79). Ainsi pour HATZISSABAS (79), dans les grandes agglomérations avec un climat tropical et un niveau socio-économique bas, on retrouve une augmentation de l'incidence de certains types de lymphomes (grandes cellules et folliculaires). Dans les pays industrialisés à climat tempéré, spécialement dans les grandes agglomérations, l'incidence des lymphomes à grandes cellules est plus élevée.

A - Alimentation

Des études sur l'alimentation (194, 201) ont rapporté une contamination par les nitrates des nappes phréatiques en partie à cause de l'exploitation agricole, ce qui pose un véritable problème de santé publique. En effet, si les nitrates ne sont pas des facteurs de risques de cancer, ce sont des précurseurs de nitrites potentiellement toxiques. En se combinant aux aliments présents dans l'estomac ils forment des composés N-nitroso reconnus comme cancérigènes potentiels chez l'animal (classe 2A et 2B du CIRC suivant les composés formés). Cependant, l'intervention de ces composés dans la physiopathologie, des lymphomes gastriques et autres types de LMNH n'est pas encore totalement élucidée. Certains auteurs (101) trouvent également une relation entre les LMNH et l'eau de boisson distribuée par les communes. Cependant, d'autres études semblent nécessaires pour confirmer ces hypothèses.

En ce qui concerne la consommation régulière ou discontinue de café ou de thé, certaines études (179, 219) montrent qu'il n'existe pas de relation ni d'augmentation du risque de LMNH. Chez l'animal, il semblerait même que le thé ait un effet protecteur

contre les cancers (219). L'étude prospective de ZHENG (219) retrouve aussi cet effet protecteur de la consommation de thé chez les femmes ménopausées.

La consommation régulière d'alcool a également été mise en cause dans plusieurs études (31, 66). L'expérimentation animale sur les souris montre une diminution de l'activité des cellules tueuses (Natural Killer) lors de la consommation d'alcool (66). Ceci entraînerait une baisse de l'activité cytolytique des cellules NK ne contrôlant plus ainsi la prolifération des lymphocytes tumoraux. En revanche d'autres auteurs ne retrouvent pas de risque accru de LMNH lors de la consommation d'alcool (180).

Plusieurs études (43, 49) montrent qu'il existe une relation entre la consommation élevée de protéines animales (tout spécialement les hamburgers), les graisses animales mono-insaturées et saturées et le développement des LMNH. L'explication de cette association peut être la présence dans ce type de viande d'amines polycycliques qui vont réagir avec le système lymphoïde du tractus intestinal. Par contre, aucune association n'existe entre les LMNH et la consommation élevée de produits laitiers (43, 195).

La consommation de légumes verts, d'agrumes et de carottes ne paraît pas incriminée dans la survenue des LMNH et aurait au contraire des effets protecteurs ainsi que la vitamine C et le carotène (peut être par une action anti-oxydante) (43, 179, 195). Par contre aucun type histologique n'est privilégié.

B - Soleil et rayonnements ultra-violets (UV)

Quelques études (2, 13, 39, 110, 123, 125) indiquent le rôle possible de l'exposition solaire dans le développement des LMNH. C'est une importante cause d'autres cancers cutanés (mélanome, carcinomes), ils ont d'ailleurs augmenté de manière beaucoup plus rapide que les LMNH. Une association entre les LMNH et le carcinome spinocellulaire ainsi que le mélanome malin n'est pas exclue (2). Plus particulièrement, il semblerait qu'il existe un parallélisme entre l'incidence des LMNH et

celle des mélanomes. En effet, les personnes qui ont un lymphome ont également un risque élevé de mélanome.

La recrudescence des cancers cutanés est probablement la conséquence de notre mode de vie qui encourage et cautionne l'exposition prolongée au soleil. Une exposition importante pourrait peut-être expliquer l'excès de LMNH dans des professions comme l'agriculture, les forestiers et les ouvriers du bâtiment et des travaux publics (18, 22, 163).

MELBYE et al.(125) montrent dans leur travail que les UV sont un facteur de risque important de LMNH et de carcinomes spinocellulaires (SCC) cutanés. L'incidence des LMNH paraît moindre chez les gens de couleur noire par rapport aux blancs, comme ce qui est observé dans les autres types de cancers cutanés d'où l'hypothèse d'un même mécanisme d'action. Ils proposent deux hypothèses concernant leur mécanisme d'action :

- un effet immunosuppresseur des UV, non seulement au niveau local cutané mais également sur le système immunitaire en général. L'irradiation par les UV diminuerait le nombre et l'activité des cellules NK (Natural Killer) et entraînerait une diminution du rapport lymphocytes T auxiliaires/ lymphocytes T suppresseurs.

- l'irradiation entraînerait le développement d'une tolérance à certains antigènes chimiques. Cette tolérance est sous-tendue par une prédisposition génétique. Un mécanisme identique pourrait expliquer la relation entre les LMNH et les radiations ultraviolettes.

A l'inverse, d'autres études (73, 77, 78, 134) ne retrouvent pas de corrélation entre le risque élevé de LMNH et un niveau d'exposition important aux rayonnements ultraviolets B, sans toutefois exclure une relation subtile entre les LMNH et les rayonnements solaires.

C - Tabac

L'association entre le tabagisme et les LMNH semble ressortir de certaines études (30, 64, 113).

BROWN et al. (30) retrouvent une association entre la consommation de tabac et tous les types de lymphomes, avec prépondérance de certains sous-types : les hauts grades et les inclassables. Le risque est plus important pour ceux qui ont fumé plus de 46 années-paquets.

Le tabagisme paternel préconceptionnel aurait une influence sur le risque de cancers dont les LMNH, de leurs enfants. Ceux-ci ont un risque significativement plus élevé de développer un lymphome surtout si leur père a régulièrement fumé durant les 5 dernières années précédant leur conception (92).

D'autres études, tant sur le tabagisme actif que sur le tabagisme passif sont nécessaires pour confirmer ces hypothèses.

En revanche, ZAHM et al. (217) ne retrouve aucune association entre les LMNH et la consommation de tabac chez les hommes. Chez les femmes, la relation existe mais n'est pas claire en ce qui concerne l'intensité de l'exposition et l'augmentation du risque.

D - Champs électromagnétiques, lignes haute tension et réseau de transmission

Qu'il s'agisse de lignes haute tension (LHT), d'appareils électroménagers, ou de diverses machines industrielles, toute installation électrique crée un champ électromagnétique. Ce champ résulte du couplage entre un champ électrique et un champ magnétique. Les variations du champ électromagnétiques se propagent dans l'espace sous forme d'ondes dites électromagnétiques caractérisées par leur fréquence et leur longueur d'onde. Ainsi, la fréquence des rayonnements électromagnétiques liés aux réseaux de distribution d'électricité ou à l'usage d'appareils électriques est de

50Hz en Europe (60Hz aux USA). Il s'agit de rayonnements de très basses fréquences, ou de rayonnements ELF (Extremely Low Frequency) (44).

Quelques travaux ont étudié les effets sur la santé de l'exposition aux champs électromagnétiques. Les champs électromagnétiques de forte intensité interfèrent de façon certaine avec les pacemakers (187).

Pour certains auteurs (58, 76, 127), la relation entre champs électromagnétiques créés par les LHT et les LMNH est fort probable.

FEYCHTING et al. montrent une association entre les champs magnétiques générés par les LHT et les LMNH ainsi que les leucémies chez l'enfant (58).

HARDELL et al. (76) met en évidence que le risque concerne également les expositions professionnelles aux champs magnétiques de faible fréquence. Cependant les bases scientifiques de l'effet des champs électromagnétiques de basse fréquence dans cette pathologie ne sont pas élucidés (76).

Lorsque les champs magnétiques sont de forte intensité, le risque augmente avec la durée d'exposition (127).

De façon contradictoire, d'autres auteurs (160, 186, 196) ne retrouvent aucune association entre les LMNH, les leucémies et les champs magnétiques. Cette conclusion a d'ailleurs été reprise dans un quotidien australien où les problèmes de santé vis à vis des lignes haute tension sont préoccupants (The AUSTRALIAN 04 Juillet.1997). Chez les électriciens le risque n'est pas plus élevé que dans la population générale (160). Les lignes électriques n'émettraient pas assez d'énergie pour provoquer des troubles sur la santé notamment des leucémies ou autres cancers.

Comme le conclut VALJUS dans son étude, d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'interaction entre les champs électromagnétiques et les tissus biologiques (187).

IV - FACTEURS IATROGENES

A - Médicaments

L'utilisation de certains médicaments, comme les agents alkylants, dans le traitement de différentes néoplasies, a induit l'apparition de LMNH même si cela ne concernait que peu de personnes (77). De récentes études ont montré une augmentation que le risque est 3 à 9 fois plus élevée chez ces patients (29, 93, 185).

La période de latence avant le développement de la maladie après de hautes doses, est d'environ 5 à 6 ans (29, 93, 185, 200). Cette période de latence peut varier dans certains cas de 2 à 15 ans ou plus. Pour l'instant aucune relation dose-durée de la période de latence n'a été clairement établie.

Les patients qui ont subi une immunodépression pour prévenir un rejet de greffe après transplantation soit d'un organe soit de cellules souches périphériques ont un risque élevé de LMNH (96, 154).

Le principal facteur pouvant influencer le risque de LMNH est l'intensité de la thérapeutique immunodépressive. Les incidences les plus élevées de LMNH sont ainsi retrouvées chez les transplantés cardiaques et pancréatiques qui reçoivent des doses élevées de drogues immunodépressives administrées de façon intensive comparativement aux autres transplantations (96).

Chez les patients non transplantés recevant des immunosuppresseurs, le taux de LMNH retrouvé est également plus élevé que dans la population générale mais moindre que chez les transplantés (14, 96, 190).

Le risque chez les personnes manipulant ces produits n'a pas été évalué dans les études.

Aucune autre médication n'a été clairement impliquée dans l'induction des LMNH en dehors des médicaments immunosuppresseurs (16, 112, 201). Chez les patients épileptiques le risque serait peut-être accru avec l'utilisation des phénytoïnes (148). Par contre, l'étude de 6000 personnes utilisant des benzodiazépines a permis de conclure qu'aucune des molécules n'entraînait de risque accru de LMNH, ni d'aucun autre cancer (159).

Ce risque est d'ailleurs plus élevé après transplantation cardiaque car elle nécessite des doses plus importantes d'immunosuppresseurs par rapport aux autres transplantations. Il en est de même des patients qui reçoivent une thérapeutique immunodépressive même en l'absence de transplantation.

B - Transfusions

Plusieurs études (24, 30, 40) démontrent qu'il existe un risque élevé de LMNH après transfusions. Certains types histologiques sont privilégiés comme la LLC, l'immunocytome ou les LMNH de haut grade extra-ganglionnaires. Le risque serait maximum pour les patients qui ont subi une transfusion 6 à 15 ans avant le diagnostic (30).

La durée et l'intensité de l'effet immunosuppresseur ainsi que la transmission de rétrovirus (par exemple le VIH ou le VHC) ou de virus oncogéniques peuvent être les causes de l'augmentation du risque de LMNH (30). L'immunodépression causée par les transfusions est toutefois transitoire et relativement faible comparée à celle induite chez les transplantés. Lors de la transfusion la possibilité d'une transmission d'un virus oncogénique est probable.

C - Radiations

Nous aborderons dans ce chapitre les radiations ionisantes issues de la médecine mais également de l'environnement. Les études restent très contradictoires surtout en ce qui concerne l'exposition aux radiations des centrales nucléaires.

Au contraire des leucémies reconnues fréquemment associées aux radiations ionisantes, les LMNH ne semblent pas être influencés par l'exposition chronique aux radiations ionisantes. Pour l'instant, il n'existe pas de relation évidente chez l'homme entre l'apparition des LMNH et l'exposition aux radiations ionisantes même pour les habitants vivant aux alentours des centrales nucléaires (17, 26, 77, 97, 168).

Le délai d'apparition des LMNH secondaires à l'irradiation par la bombe atomique (> 100 rads) dans une population jeune a été estimé à environ 9 ans (200). Par contre, le délai d'apparition dans la population âgée ayant été irradiée (> 100 rads) est d'environ 14 ans, suggérant que la période de latence puisse dépendre de l'âge. D'ailleurs les faibles doses reçues lors du largage de la bombe atomique n'ont pas provoqué d'apparition excessive de LMNH. De même, l'irradiation du personnel travaillant dans des centrales nucléaires ne semble pas augmenter de façon significative le risque de LMNH (191). De plus, l'irradiation paternelle préconceptionnelle ne semble pas associée à un excès de survenue des LMNH chez les habitants proche des centrales nucléaires (95, 192).

Le risque après traitement par radiothérapie n'est pas clair, trop peu d'études ayant été réalisées (202). Cependant BERARD et al. ont retrouvé un excès de LMNH chez des patients irradiés pour une pathologie (13). Le mécanisme possible serait une déplétion de la lignée des cellules T supprimeuses et peut être l'activation de virus oncogènes endogènes (13).

V - ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES

A - Déficits immunitaires et Maladies auto-immunes

Une fréquence accrue de LMNH a pu être notée au cours de déficits immunitaires constitutionnels : ataxie-télangiectasie, syndrome de WISKOTT-ALDRICH (77, 173, 174). De même, l'incidence des lymphomes est de 30 à 60 fois celle de la population normale après traitement immunosuppresseur pour transplantation d'organe. Les LMNH surviennent surtout dans la 3^e année après la transplantation, quelque soit le traitement immunosuppresseur. Ce sont des LMNH, de haute malignité histologique, souvent précédés d'une phase d'hyperplasie lymphoïde polyclonale. Les localisations extra-ganglionnaires sont fréquentes, en particulier cérébrales.

Une incidence élevée de LMNH a été également constatée au cours de plusieurs maladies où existe un trouble du système immunitaire (96). Les LMNH font suite à une phase d'hyperplasie lymphoïde ganglionnaire et digestive au cours du syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN. La survenue de LMNH au cours de la sarcoïdose, de la polyarthrite rhumatoïde et du Lupus Erythémateux Disséminé (LED) est également décrite (1, 14, 154, 174). ABU-SHAKRA et al.(1) suggèrent l'hypothèse d'une étiologie commune ou d'une susceptibilité génétique identique pour le LED et les LMNH. Les désordres immunitaires et notamment les dysrégulations B et T observées chez les patients atteints de LED pourraient être à l'origine des LMNH.

Un LMNH, surtout du grêle, se développe chez 5 à 15 % des sujets atteints de maladie coeliaque. Ils sont de haut grade histologique et souvent de phénotype T. D'autres entéropathies au gluten ont également été soupçonnées (14).

B - Asbestose et mésothéliome

L'association des LMNH B au mésothéliome est rare (184). Expérimentalement, un développement accru de LMNH, de mésothéliome ou des deux associés est possible chez les animaux ayant reçu de la zéolite (similaire à l'amiante), contrairement à ceux qui n'avaient reçu que du talc ou une solution saline (138). Cependant peu d'études ont considéré ces paramètres dans le risque de LMNH chez l'homme, le risque n'est donc pas bien connu.

C - Syndrome de fatigue chronique

Ce syndrome est une entité caractérisée par une asthénie handicapante associée à une variété de plaintes physiques, constitutionnelles et neuropsychologiques (176). Il est fréquemment associé à un trouble de l'immunité cellulaire (123).

La fatigue chronique semble avoir une relation avec l'émergence de certains LMNH. Deux hypothèses sont envisagées pour expliquer cette association :

- un agent infectieux et plus particulièrement à un virus avec un effet oncogénique,
- une dysrégulation immunologique (123).

CHAPITRE 4 - MATERIEL ET METHODES

I - MATERIEL

A - Population étudiée

Les patients ont été recrutés dans le Service d'Hématologie Clinique du CHRU de Limoges. Il s'agissait soit de lymphomes connus et suivis dans le service, soit de nouveaux cas diagnostiqués durant la période de l'enquête. Tous les diagnostics des lymphomes ont été établis sur une preuve histologique par biopsie. Ils ont pu ainsi être classés selon la classification de Kiel réactualisée. Les critères d'exclusion pour les patients sont un syndrome confusionnel, car ils ne pouvaient répondre au questionnaire.

Chaque patient de notre série a été apparié à deux témoins de même âge (± 5 ans) et de même sexe.

B - Population témoin

Nous avons en parallèle étudié une population témoin. Ils ont été recrutés dans le service de Médecine Interne A et dans un service de Médecine du travail.

Les critères d'exclusion ont été les suivants : suspicion ou diagnostic d'hémopathies, syndrome inflammatoire, hépatite C chronique, syndrome confusionnel, trouble immunitaire ou suspicion de maladie auto-immune, séropositivité pour le virus de l'immunodéficience humaine lorsqu'elle était connue.

II - METHODES

A - Population étudiée

Les patients et les témoins étaient considérés limousins lorsqu'ils avaient passé plus de 20 ans dans le Limousin lors des 25 dernières années de leur vie précédant le diagnostic. Les durées d'exposition ont été calculées jusqu'à la date du diagnostic, alors que pour les témoins elles ont été calculées jusqu'à la date de l'interrogatoire.

B - Technique de recueil des données

Dans un premier temps, nous avons interrogé les patients toujours dans les mêmes conditions : même enquêteur, dans le cadre d'une hospitalisation de jour, avec étude de chaque dossier. Le questionnaire a été établi après la lecture de la littérature récente et nous avons repris les principales étiologies évoquées résumées dans l'annexe n°1.

Toutes les données recueillies étaient donc des données d'interrogatoire, aucune mesure quantitative n'a été effectuée, elles ne sont que qualitatives. Seuls les lymphomes gastriques ont bénéficié de la vérification de la présence d'*Helicobacter Pylori* sur une coupe anatomo-pathologique par coloration du Giemsa lorsque cela était possible. En ce qui concerne certains facteurs de risque comme les facteurs infectieux, les dossiers cliniques étaient indispensables.

En ce qui concerne les facteurs environnementaux la répartition géographique est donnée par le code postal de la commune aussi bien pour les patients que pour les témoins. Les critères d'exposition étaient les suivants : les habitants qui vivaient ou travaillaient à moins de 1 kilomètre d'une centrale nucléaire, d'une centrale électrique, à moins de 300 mètres d'un transformateur, d'une ligne haute tension, d'un cours d'eau et enfin les personnes dont l'habitation ou le local de travail étaient mitoyens d'un cabinet de radiologie.

Le facteur de risque "tabac" a été évalué en paquet/année (PA) et la quantité d'alcool a été calculée en litre par jour (l/j).

L'évaluation de l'exposition au soleil a été très subjective. Ont été classées positives les personnes qui avaient une activité régulière au soleil et celles qui allaient s'exposer régulièrement.

La sérologie EBV était considérée positive s'il existait des Ig M ou s'il existait une réactivation.

Ensuite, nous avons essayé de mettre en évidence les différentes grandes catégories de produits utilisés par rapport à chaque profession en faisant appel à la mémoire des personnes interrogées.

C - Classement socioprofessionnel

Nous avons essayé de classer chaque cas et chaque témoin dans les différentes catégories socio-professionnelles (CSP) définies par l'INSEE. La répartition était la suivante :

CSP 1 : agriculteurs exploitants

CSP 2 : artisans, commerçants et assimilés, chefs d'entreprises ≥ 10 salariés.

CSP 3 : professions libérales, cadres de la fonction publique, professions intellectuelles et artistiques, cadres d'entreprises.

CSP 4 : professions intermédiaires de l'enseignement, de la santé, de la fonction publique et assimilés ; professions intermédiaires administratives et commerciales des entreprises ; techniciens ; contremaîtres, agents de maîtrise.

CSP 5 : employés de la fonction publique, employés administratifs d'entreprises, employés de commerce, personnels des services directs aux particuliers.

CSP 6 : ouvriers qualifiés, ouvriers non qualifiés, ouvriers agricoles.

CSP 8 : chômeurs n'ayant jamais travaillés, inactifs divers (autres que retraités).

Les retraités (CSP 7) ont été redistribués dans leur catégorie d'activité. En effet il existe 6 sous catégories d'activité pour les retraités.

D - Analyse statistique des données

L'ensemble des données recueillies par l'intermédiaire des fiches standardisées (annexe) a été saisi et analysé grâce au logiciel EPI-INFO 5.01 b (CENTER for DISEASES CONTROL - CDC et Organisation Mondiale de la Santé, version française : Ecole Nationale de Santé Publique, Avril 1992) et au logiciel STATVIEW 4.5 (Abacus Concept Inc, USA).

Les statistiques descriptives ont été effectuées par simple dénombrement des cas et des témoins de l'échantillon. Les comparaisons de fréquence ont fait appel aux tests du chi-2 de PEARSON, chi-2 de YATES et test exact de FISHER selon les effectifs théoriques ; les comparaisons de moyennes ont été réalisées grâce au test t de STUDENT, à l'analyse de variance, aux tests U de MANN-WHITNEY ou H de KRUSKALL-WALLIS selon les effectifs et le nombre de groupes à comparer. L'analyse de l'association entre lymphomes et facteurs de risque a fait appel au calcul des proportions d'exposition des cas et des témoins, au calcul du rapport de cote apparié ou odds ratio apparié et de son intervalle de confiance. Les intervalles de confiance ont été estimés au risque 5 %.

Pour permettre les ajustements sur de possibles facteurs de confusion, les odds ratio et leur intervalle de confiance à 95 % ont été également estimés par une régression logistique conditionnelle pas à pas descendante. Après une première analyse univariée, nous n'avons retenu que les facteurs de risque ayant un "p" < 0,25. Puis, nous avons éliminé les variables non significatives afin d'obtenir le modèle le plus pertinent.

CHAPITRE 5 - RESULTATS

I - ETUDE DESCRIPTIVE

A - Populations étudiées

Notre étude a débuté le 1^{er} janvier 1996 et s'est achevée le 31 Août 1997. Elle a concerné 75 patients et 150 témoins.

La population des patients est constituée de 56 % d'hommes et de 44 % de femmes soit un sexe ratio (H/F) de 1,27.

Cette population est constituée de 58,7% de lymphomes de bas grade (BG) contre 41,3% de lymphomes de haut grade (HG) de 86,6% de lymphomes B contre 13,4% de lymphomes T selon la classification de Kiel réactualisée.

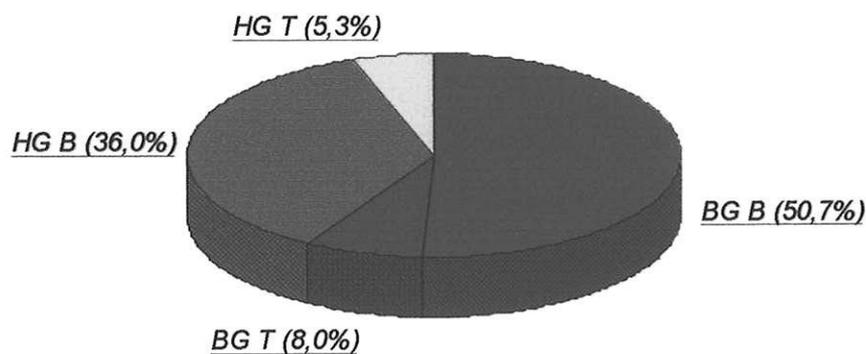


Figure 1 : Répartition histologique des lymphomes

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 59,7 ans avec une déviation standard de 12,565 et des extrêmes allant de 26 à 84 ans. En ce qui concerne les femmes, l'âge moyen est de 60,88 ans avec une déviation standard de 12,37 et des

extrêmes allant de 26 à 84 ans ; pour les hommes de 58,79 ans avec une déviation standard de 12,79 et des extrêmes allant de 33 à 78 ans.

La répartition de la population des patients selon les tranches d'âge est représentée sur la figure 2. On peut ainsi noter un pic très net dans la tranche d'âge 60-69 ans.

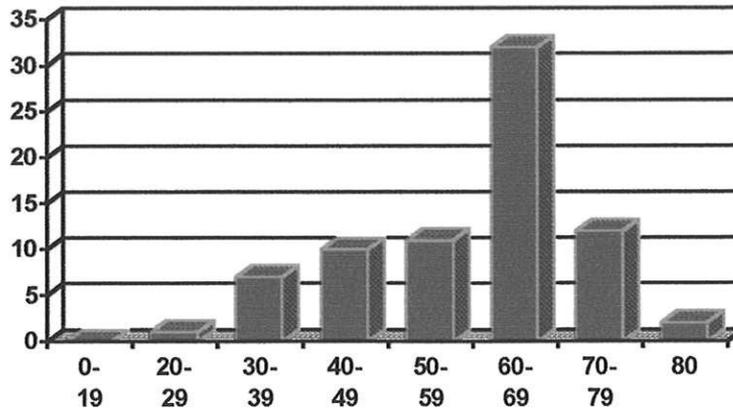


Figure 2 : Histogramme de la population des lymphomes.

Nous avons effectué la représentation de la répartition géographique des patients atteints de LMNH sur une carte du Limousin. Notre population n'habite pas les communes coloriées en jaune. De plus, plus la couleur "bleu" est foncée, plus le nombre de patients habitant sur la même commune est important; On peut noter une légère prédominance de la répartition pour l'ouest et le sud-ouest du Limousin. Par contre, nous n'avons pas effectué de comparaisons géographiques entre les cas et les témoins.

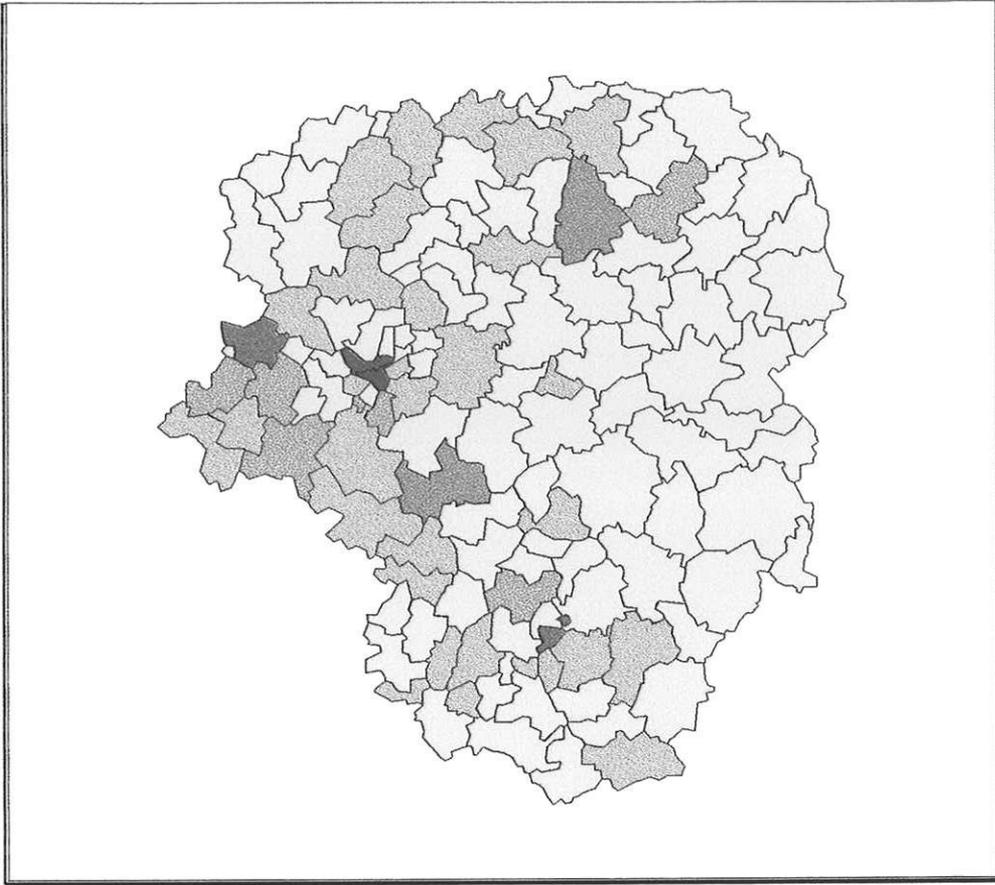


Figure 3 : Répartition géographique de la population des malades.

Puis, nous avons représenté la répartition de la population témoin selon les catégories socio-professionnelles (CSP) et le sexe.

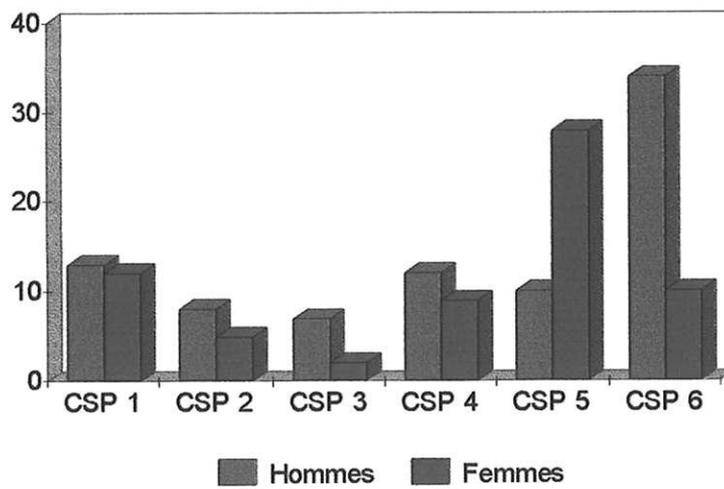


Figure 4 : Répartition de la population témoin.

Chez les femmes la catégorie majoritaire est la CSP 5 (42,4%) comprenant : les employés de la fonction publique, les employés administratifs d'entreprises, les employés de commerce, les personnels des services directs aux particuliers.

Chez les hommes c'est la CSP 6 (40,4%) qui prédomine, elle regroupe les ouvriers qualifiés, les ouvriers non qualifiés, les ouvriers agricoles.

B - Facteurs de risques

1 - Antécédents médicaux, désordres immunologiques, syndromes inflammatoires

a - Antécédents personnels

Quatre patients avaient des antécédents de cancer (2 d'origine cutanée, 1 de la parotide, 1 d'origine rectale) dont 2 ont été traités par radiothérapie ou curiethérapie, Une patiente a développé la maladie alors qu'elle avait subi une radiothérapie pour un angiome.

Une patiente a développé la maladie après transplantation rénale et traitement par cyclosporine.

b - Syndromes inflammatoires

Deux cas (soit 0,03%) de sarcoïdose associée (1 homme et 1 femme),

Un cas de syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN,

Un cas de LED associé,

Un cas s'accompagnant de troubles immunologiques sévères,

Absence de cas de sclérodermie et de polyarthrite rhumatoïde,

c - Associations pathologiques

Absence de mésothélium ou d'asbestose,

2 - Sérologies virales et Helicobacter pylori

a - Sérologies VIH, HTLV-1 et VHC

Elle était un critère d'exclusion donc négative pour tous les patients.

Quatre patients ont bénéficié d'une sérologie HTLV-1 qui était négative dans tous les cas.

Aucun patient n'avait une sérologie Hépatite C positive.

b - Sérologie EBV

Soixante deux patients soit 82,7% avaient une sérologie EBV négative, deux soit 2,6% une sérologie inconnue, onze soit 14,7% une sérologie positive. La répartition des sérologies positives en fonction du grade histologique est la suivante :

- 6 lymphomes BG B (15,8% des lymphomes BG B)
- 2 lymphomes HG B (0,07% des lymphomes HG B)
- 4 lymphomes BG T (66,7% des lymphomes BG T)
- 0 lymphome HG T.

c - Helicobacter pylori

Parmi les lymphomes, notre série comprend 16 cas où la fibroscopie oeso-gastroduodénale a été réalisée avec recherche d'Helicobacter pylori soit 21,3% de lymphomes gastriques dont 6 soit 8% de lymphomes de MALT. Elle est positive dans 12 cas soit 75% des patients atteints de lymphome gastrique.

3 - Facteurs de risque environnementaux, iatrogènes et habitudes de vie

En ce qui concerne l'habitat, 159 (70,7%) habitent en zone urbaine, 66 (29,3%) en zone rurale. Pour les autres facteurs environnementaux, nous les avons résumés dans le tableau suivant :

	Effectif cas exposé	Pourcentage en %	Durée moyenne d'exposition (ans)	déviati on standard (DS)
Centrale nucléaire	0	0	NC*	NC
Centrale électrique	1	0,44	40	NC
Cabinet radiologie	0	0	NC	NC
Ligne haute tension	22	29,33	32,27	13,5
Cours d'eau	29	38,67	35,38	19,81
Tabac	27	36	25,63	22,02
Alcool	12	16	31,33	11,29
Soleil	62	82,67	NC	NC
Coloration	11	14,67	19,5	12,02
Repas au travail	21	28	28,67	12,03
Transfusions	2	2,67	NC	NC

*NC : Non Calculé

Tableau 6 : Exposition aux facteurs environnementaux et iatrogènes.

Nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux lignes haute tension qui est un des facteurs de risque environnementaux les plus étudiés.

Pour cela, nous avons représenté la répartition géographique des sujets exposés aux lignes haute tension dans le Limousin. La commune où habite un sujet exposé apparaît en rouge.

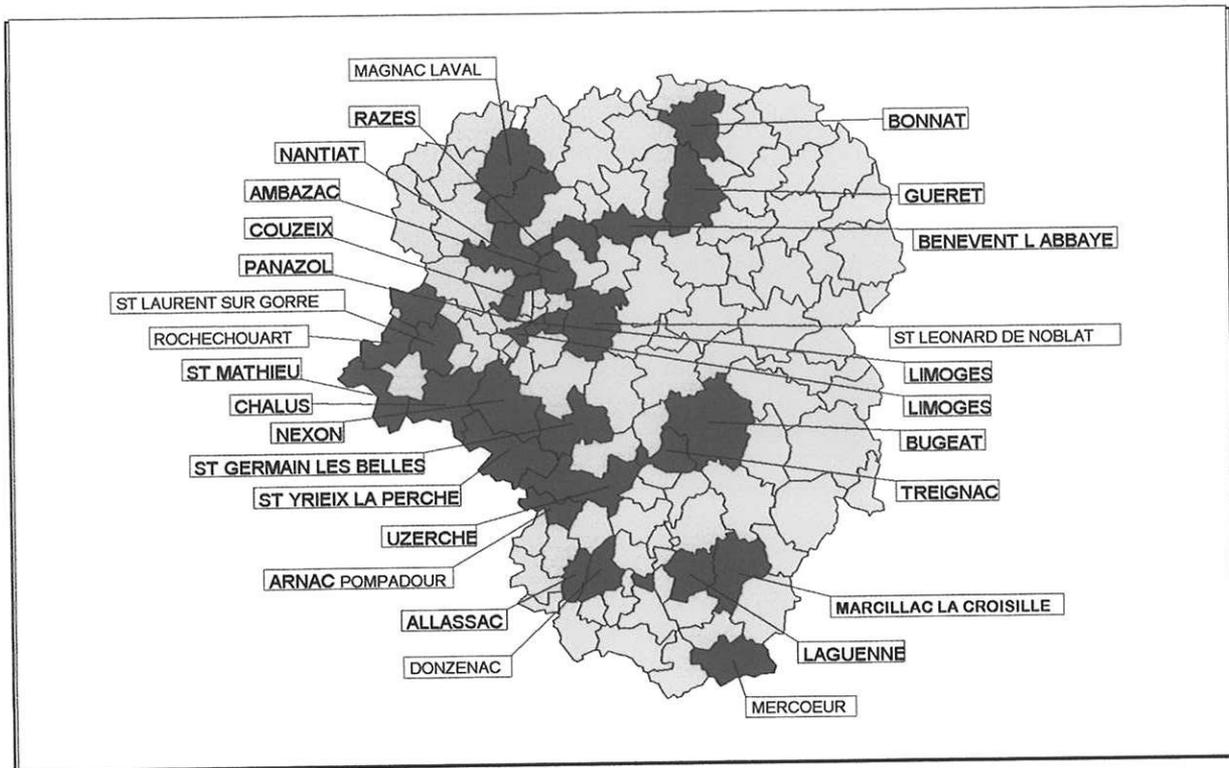


Figure 5 : Répartition géographique des patients exposés aux lignes haute tension.

Pour l'alcool, la quantité moyenne absorbée est de 1,08l/j (DS = 0,29).

Pour la consommation d'eau 61 patients (81,3%) boivent de l'eau du robinet, 9 (12%) de l'eau minérale, 5 (6,7%) de l'eau de source ou d'un puits.

Lorsque les patients prennent leur repas au travail, 20 (95,2%) se lavent les mains avant de déjeuner, 3 (14,3%) se changent de vêtements. Tous les patients qui prennent leur repas au travail ont une activité à risque.

Seules les femmes se font colorer les cheveux, l'âge moyen de début de coloration est de 41,3 ans (DS = 12).

Aucun des 2 patients transfusés avant le diagnostic ne présente une séroconversion pour le VIH ou le VHC.

Parmi les 62 patients s'exposant au soleil, 1 (1,33%) a utilisé des crèmes protectrices.

4 - Facteurs professionnels

Nous avons également effectué une analyse descriptive pour ces facteurs de risque. Aucun de nos cas n'est exposé aux encres, aux radiations et aucun ne travaille dans l'industrie du textile. Nous avons résumé les différentes expositions dans le tableau suivant :

	Effectif cas exposé	Pourcentage (%)	Durée moyenne d'exposition (années)	déviati on standard (DS)
Amiante	8	10,67	19,63	14,81
Bois	4	5,33	25	20,51
Coiffeur	1	1,33	22	NC*
Elevage	24	32	32,58	16,30
Encres	-	-	-	-
Herbicides	19	25,33	32	14,77
Métallurgie	4	5,33	21,5	13,40
Autres	19	25,33	32	14,77
Pesticides				
Poussières	2	2,67	24	22,62
Produits chimiques	4	5,33	24,25	18,82
Radiation	-	-	-	-
Routier	4	5,33	31,25	13,89
Solvants	7	9,33	21,57	12,79
Tanneur	1	1,33	46	NC
EDF	1	1,33	37	NC
Textile	-	-	-	-

*NC = Non calculé

Tableau 7 : Exposition aux facteurs professionnels.

Le nombre total de patients exposés à des facteurs de risque est supérieur à 75 car certains patients sont exposés à plusieurs facteurs et tous ont été pris en compte.

On peut noter un effectif similaire des patients exposés aux herbicides et aux autres pesticides. En effet, lors de l'interrogatoire toutes les catégories de pesticides ont été évaluées. Quelques agriculteurs n'ont jamais utilisé de pesticides ce qui explique la différence d'effectif avec l'élevage.

En ce qui concerne les produits chimiques, nous n'avons pas détaillé l'effectif en fonction de chaque produit étant donné le nombre de cas trop faible.

II - ETUDE CAS-TEMOINS

A - Populations étudiées

Nous avons réalisé une étude cas-témoins avec appariement sur le sexe et l'âge. Il n'existe pas de différence significative entre le groupe témoin et le groupe patient pour le sexe et l'âge.

Il n'y a pas de différence significative entre la répartition de la population témoin et celle de la population active du Limousin au niveau des catégories socioprofessionnelles établies lors du recensement de 1990 par l'INSEE.

B - Facteurs environnementaux, iatrogènes et habitudes de vie

Notre étude montre des résultats significatifs concernant l'habitat et les lignes à haute tension.

⇒ Nous avons trouvé, dans notre étude, une différence significative entre l'habitat urbain et rural. Les patients ont plus de risque de faire un lymphome en habitat rural.

	Cas	Témoïn	Total
Rural	29	37	66
Urbain	46	113	159
Total	75	150	225

Tableau 8 : Répartition selon l'habitat.

L'odds ratio apparié est de 2 avec un intervalle de confiance à 95% de 1,1 à 3,7 et p est égal à 0,044.

Par contre, il n'existe pas de différence significative sur la durée moyenne de temps d'habitation.

⇒ Pour les lignes haute tension, nous trouvons également une différence significative. Les patients habitants ou travaillant à proximité (≤ 300 mètres) présentent un risque plus élevé de développer un lymphome :

	Cas	Témoïn	Total
Exposé	22	15	37
Non exposé	53	135	188
Total	75	150	225

Tableau 9 : Exposition aux LHT.

L'odds ratio apparié est de 3,44 avec un intervalle de confiance à 95% de 1,6 à 7,1 et p est égal à 0,00071. Par contre, la durée d'exposition n'est pas significativement différente

En revanche, les autres facteurs environnementaux iatrogènes et d'habitudes de vie ne sont pas des facteurs de risque significatif et leur analyse est résumée dans le tableau 10.

Pour tous ces facteurs, nous avons également réalisé un odds ratio sur la durée d'exposition, aucun n'est significatif.

En ce qui concernait les eaux de boisson, nous avons effectué un test du chi-2 qui ne montre aucune différence significative entre le groupe patient et le groupe témoin quel que soit le type de boisson (0,77) et la durée de consommation.

	Cas	témoin	OR	p
Centrale nucléaire	0	0	-	NS*
Centrale électrique	1	0	indéfini	NS
Cours d'eau	29	39	1,72	NS
Cabinet radiologie	0	0	indéfini	NS
Tabac	27	60	0,8	NS
Alcool	12	13	2,22	NS
Coloration	11	24	1	NS
Repas au travail	21	29	1,62	NS
Exposition au soleil	62	114	1,42	NS
ATCD familiaux d'hémopathie	4	5	1,62	NS
ATCD familiaux de cancer	26	49	1,1	NS
Transfusion	2	3	1,33	NS

*NS : Non significatif

Tableau 10 : Facteurs iatrogènes, personnels et environnementaux non significatifs.

C - Facteurs professionnels

Nos résultats montrent que l'utilisation d'herbicides est un facteur de risque des LMNH. Il existe une différence significative entre les 2 groupes cas et témoins. L'odds ratio apparié est de 2,13 avec un intervalle de confiance à 95% de 1,04 à 4,34 ; p est égal à 0,053.

Il en est de même pour les pesticides ; l'odds ratio apparié est de 2,27 avec un intervalle de confiance de 1,09 à 4,76 et p est égal à 0,036.

Par contre, pour la durée d'utilisation de ces 2 types de produits, il n'existe pas de différence significative.

L'amiante semble être également un facteur de risque puisqu'il existe une différence significative ; l'odds ratio apparié est à 3,22 avec un intervalle de confiance à 95% de 1,04 à 10 et p est égal à 0,062.

En ce qui concerne les autres facteurs de risque professionnels ou les professions, il n'existe pas de différence significative, nous les avons résumés dans le tableau suivant :

	cas	témoin	OR	p
Élevage	24	32	1,74	NS*
Solvants	7	12	1,16	NS
Produits chimiques	4	8	1	NS
Bois	4	3	2,6	NS
Coiffeur	1	1	2	NS
Routier	4	2	7,1	NS
Métallurgie	4	1	7,7	NS
Textile	-	-	-	-
Tannerie	1	1	2	NS
EDF	1	0	-	-
Poussières	2	3	1,33	NS
Encres	0	2	-	-
Radiation	0	3	-	-

*NS : non significatif

Tableau 11 : Facteurs professionnels non significatifs.

L'étude en fonction des catégories socio-professionnelles ne met en évidence aucune différence significative. Les résultats sont représentés dans le tableau suivant.

	Cas	Témoins	OR	p
CSP 1	18	25	1,58	NS*
CSP 2	5	13	0,75	NS
CSP 3	1	9	0,21	NS
CSP 4	4	21	0,35	NS
CSP 5	19	38	1	NS
CSP 6	27	44	1,36	NS

*NS : Non significatif

Tableau 12 : Catégories socio-professionnelles.

Une de nos patientes est sans profession, elle n'apparaît donc pas dans ce tableau qui ne comprend donc que 74 cas.

Comme le montre l'analyse du tableau, aucune catégorie socio-professionnelle ne prédomine.

III - COMPARAISONS

Nous avons effectué des comparaisons afin de rechercher des relations entre les différents facteurs de risque grâce au test de KRUSKALL-WALLIS.

Nous n'avons retrouvé une relation qu'entre les lignes haute tension et les pesticides. Nous ne pouvons affirmer cependant s'il s'agit d'un facteur de confusion ou non.

Il n'existe aucune relation entre l'habitat rural et un autre facteur de risque. Il est donc indépendant des autres facteurs.

Pour l'amiante, on ne retrouve également aucune relation avec un autre facteur de risque. C'est donc aussi un facteur indépendant.

IV - ANALYSE MULTIVARIEE

L'analyse multivariée par régression logistique conditionnelle a permis de mettre en évidence 3 modèles pouvant être pertinents. Ils ont cependant en commun 2 variables qualitatives : les lignes haute tension (LHT) et la consommation régulière d'alcool. Chaque modèle est représenté par un tableau. Il est à noter que nous avons trouvé une colinéarité entre les pesticides et les herbicides ainsi qu'entre la prise du repas sur les lieux de travail et le lavage des mains avant le repas quand celui-ci était pris sur place. En conséquence, nous n'avons pu entrer en même temps ces variables dans le modèle.

Facteurs de risque	OR	Intervalle de confiance à 95%	p
LHT	4,4	1,9-10,2	0,001
Alcool	3,4	1,1-9,9	0,028
Activité à risque = 1/0	2,1	1,1-3,9	0,033
Activité à risque = 2/0	28,1	3,0-260,9	0,003

Tableau 13 : Modèle logistique n°1.

Ce premier modèle met en évidence une association significative du nombre d'activités professionnelles à risque et l'apparition de LMNH. Il existe, de plus, une différence significative entre le fait d'avoir une activité à risque ou celui d'en avoir deux avec cependant un intervalle de confiance important.

Nous avons émis l'hypothèse devant un tel modèle qu'il existait un "masquage" des activités professionnelles par la variable "activité à risque", nous avons alors éliminé cette variable pour obtenir les 2 modèles suivants.

Facteurs de risque	OR	Intervalle de confiance à 95%	p
LHT	5,3	2,3-12,5	0,001
Alcool	3,7	1,2-11,3	0,022
Bois	4,7	0,9-23,4	0,059
Métallurgie	14,4	1,5-142,6	0,023
Amiante	3,9	1,1-13,9	0,033

Tableau 14 : Modèle logistique n°2.

Ce modèle montre une corrélation significative entre les LMNH et l'exposition à l'amiante ainsi que le travail dans la métallurgie.

Facteurs de risque	OR	Intervalle de confiance à 95%	p
LHT	5,36	2,27-12,62	0,001
Alcool	4,15	1,34-12,83	0,013
Bois	5,60	1,04-30,16	0,045
Métallurgie	15,06	1,50-150,90	0,021
Routier	15,28	1,30-179,10	0,030

Tableau 15 : Modèle logistique n°3.

Ce dernier modèle significatif montre une association significative entre les LMNH et l'exposition au bois ainsi que 2 métiers : métallurgiste et routier. Pour ce dernier modèle, les intervalles de confiance sont globalement plus élevés que pour les 2 premiers. La seule différence entre les deux derniers modèles est soit l'exposition à l'amiante, soit la profession de routier.

Enfin, nous avons également recherché des interactions d'ordre 2 qui se sont révélées non significatives.

CHAPITRE 6 - DISCUSSION

Dans toutes les études importantes, l'âge moyen au moment du diagnostic est compris entre 50 et 60 ans, avec une discrète prédominance masculine (14).

La distribution habituelle sur le plan histologique est de 85% de LMNH B et de 15% de LMNH T. Notre série, qui ne comprend que 75 cas, est représentative de la population des personnes atteintes de LMNH tant sur la moyenne à l'âge de survenue que sur le type histologique (ratio B/T).

La recherche des expositions antérieures est toujours difficile. Elle se heurte à de nombreux problèmes, en particulier de mémoire et de méconnaissance des produits manipulés de la part des patients mais également de l'enquêteur. Il est évident, que la seule considération lors d'une étude rétrospective des données obtenues par interrogatoire, entraîne une sous-estimation des risques et donc un biais de mémorisation.

Afin d'éviter des biais de confusion, nous avons exclu des témoins potentiels, toutes les personnes qui avaient des antécédents personnels de cancer, une séroconversion pour le VIH et le VHC, un syndrome inflammatoire, une maladie auto-immune et une hépatite C chronique. Ceci n'a d'ailleurs pas permis d'étudier ces facteurs de risque, mais ce n'était pas le but de ce travail. De plus, les témoins n'ont pas tous été sélectionnés dans un service hospitalier puisqu'une partie a été recrutée dans un service de médecine du travail. Enfin, pour limiter au maximum les biais cette population "témoin" est représentative de la population limousine répartie par catégories socio-professionnelles.

La sérologie EBV n'est pas un bon moyen de mise en évidence de la présence du virus Epstein Barr dans la pathogénie des lymphomes. Cependant nous mettons en évidence une sérologie positive ou une réactivation dans les lymphomes T (181).

Pour les lymphomes gastriques, nos résultats recourent ceux de la littérature (131) qui montrent la présence d'*helicobacter pylori* non seulement dans les lymphomes de MALT mais aussi dans les autres types histologiques (131). Enfin, l'éradication d'*helicobacter* par antibiothérapie a permis la régression de l'infiltration de certains de cas de lymphomes gastriques. Cette éradication pourrait réduire la prévalence des lymphomes gastriques dans le futur (154).

L'analyse des facteurs environnementaux apparaît très délicate puisqu'aucune quantification n'est possible. De plus, les effets de certains facteurs ne sont pas clairement démontrés.

Dans notre étude univariée, l'habitat rural et les lignes haute tension semblent être des facteurs de risque de LMNH. Cependant l'habitat rural paraît être un facteur de confusion puisqu'il devient non significatif lors de l'analyse multivariée.

Pour les lignes haute tension, l'analyse peut paraître très discutable puisqu'en absence de données claires de la littérature, nous avons fixé un peu arbitrairement la distance d'exposition ($\leq 300\text{m}$). De plus, lors de l'analyse comparative, nous trouvons une relation possible entre les LHT, et les herbicides et autres pesticides. Il pourrait s'agir d'un biais de confusion. Cependant, lors de la réalisation de la régression logistique, cette variable persiste de façon très significative. On la retrouve ainsi sur les 3 modèles, ce qui laisse penser que ce ne sont pas les LHT qui sont un facteur de confusion.

Au contraire de la littérature (194,201), dans notre étude, il n'existe pas de différence significative concernant le type d'eau consommée. L'eau consommée est plutôt celle du robinet. Elle ne semble pas être contaminée par les nitrates généralement utilisés en agriculture. Peut-être du fait que le Limousin soit plus une région d'élevage qu'une région céréalière?

Notre étude n'a pas retrouvé non plus d'association avec la proximité d'un cours d'eau, d'une centrale électrique, d'un cabinet de radiologie (source de radiations ionisantes). Il est à noter qu'il n'existe pas de centrale nucléaire dans le Limousin.

Sur le plan des facteurs professionnels, l'agriculture est régulièrement associée à un risque accru de cancers, comme en témoignent les nombreuses études (33, 34, 84, 190, 201, 215). Les herbicides et autres pesticides sont mis en cause sans que les molécules bien définies, à l'exception des dérivés de l'acide phénoxyacétique, puissent être incriminées (84, 215). L'analyse univariée retrouve une association significative entre les différents pesticides et les LMNH. Mais il semble être un facteur de confusion, puisque lors de la réalisation de la régression logistique il devient non significatif. Est-ce dû à une dilution du risque? En effet, comme nous l'avons déjà vu, le risque semble corrélé avec un type particulier de pesticides or nous ne pouvons préciser le type de molécule, leur fréquence d'utilisation et la surface sur laquelle ils sont répandus. Bon nombre d'agriculteurs ne se souviennent plus, ou n'ont même jamais connu, la composition des produits qu'ils utilisent ou qu'ils ont utilisé. Par contre, par l'interrogatoire on peut se rendre compte qu'ils n'ont utilisé aucune protection pour la reconstitution et l'épandage des produits qui était effectué le plus souvent par manuellement.

Au contraire de la littérature (190), notre étude ne montre pas de relation entre les LMNH et les produits de coloration pour les cheveux chez les utilisateurs et chez les coiffeurs. Ceci peut s'expliquer en partie par le faible nombre de coiffeur (1 seul parmi les cas) ne permettant pas une étude précise. Pour les utilisateurs, la littérature est déjà moins unanime. Peut-être avons-nous trop restreint les produits à risque (uniquement les colorations foncées). Certains auteurs semblaient mettre effectivement en cause les produits utilisés pour les permanentes.

Le secteur industriel (manipulation de produits chimiques) a vraisemblablement été mal exploré. Nous manquons de réponse précise toujours en rapport avec des problèmes de mémorisation et de méconnaissance quasi totale des produits utilisés. Nous avons sûrement une sous estimation du risque dans notre étude. Nous devons donc nous satisfaire des conclusions établies par le CIRC de Lyon. Leurs études paraissent plus précises et notamment celle qu'ils ont réalisé en collaboration avec les auteurs lyonnais (86).

En ce qui concerne l'amiante, les résultats sont beaucoup plus surprenants. Seules quelques études (138, 184) ont constaté une relation entre l'asbestose, le mésothéliome et les LMNH. Or, dans notre étude, nous retrouvons une différence significative en faveur de l'association "utilisation d'amiante" et LMNH. Là encore, nous devons cependant rester assez prudent, car il peut exister de nombreux oublis parmi les personnes interrogées. Nous ne pouvons également dire s'il existe une relation dose-effet. Nous sommes tentés de répondre par la négative puisque TONDINI et al. (184) ont mis en évidence une association mésothéliome et LMNH, cela supposerait un mécanisme d'action identique. Le mécanisme d'action reste encore très imprécis. Il est à noter que dans notre série aucun patient n'avait d'asbestose ou de mésothéliome.

Les routiers semblent être une profession à risque pour les LMNH. Cependant notre étude ne comptait que peu de cas ce qui peut expliquer un intervalle de confiance très large et un odds ratio très élevé. On ne peut s'empêcher de penser aux freins en amiante mais il faut également soulever le problème de la manipulation d'essence, d'huile, de graisse et de solvants qui ont été mis en cause dans la littérature (190). Le risque est-il donc d'être routier ou d'être exposé à certains produits? Peut-être faudrait-il coder cette profession en fonction des produits ou matériaux utilisés, afin de déduire l'agent responsable. C'est d'ailleurs, peut-être, cette "mauvaise codification" qui est en partie à l'origine de l'existence de 2 modèles, et non d'un seul, comme le veut le principe de la régression.

L'exposition au bois apparaît significativement en rapport avec les LMNH. Cette exposition au bois, traité ou non, a été codée uniquement dans le facteur de risque bois. On peut, là encore, se poser la question d'une exposition aux solvants ou même d'une exposition aux poussières même si la littérature (163) ne les identifie pas comme facteurs de risque.

Enfin, la métallurgie dans notre étude est également un facteur de risque des LMNH. Ceci est en accord avec une partie de la littérature qui met essentiellement en cause les fumées de métal. Cependant dans notre étude, le faible nombre de sujets

exposés peut faire douter de la validité de ce facteur de risque. Seules des enquêtes prospectives à grande échelle permettront de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

Les résultats de notre travail semblent parfois surprenants. Cela s'explique peut-être par un problème de validité de l'analyse statistique. En effet, la répartition des cas et des témoins sur le plan géographique n'a pas été pris en compte en dehors du fait de savoir s'ils habitaient en ville ou à la campagne. Peut-être existe-t-il un biais sur les facteurs de risque environnementaux.

De plus, pour ces différents facteurs professionnels et environnementaux, nous retrouvons des odds ratio très élevés ce qui n'est pas habituel et nous remarquons des intervalles de confiance très large. Ceci est en faveur d'un manque d'effectif pour chaque agent. Enfin, la stabilité des modèles n'a pas été complètement réalisée.

L'important est d'aboutir à la connaissance de la lymphomagenèse, ainsi plusieurs mécanismes sont soupçonnés :

- une stimulation antigénique répétée par exemple par les poussières et au sein de cette hyperplasie un 2^o accident génétique pourrait intervenir (comme les virus, les UV ou autres agents) aboutissant à la survenue d'un lymphome.
- des cassures chromosomiques directs par des agents comme les solvants.
- l'instabilité du matériel génomique de méthylation.

Il apparaît nécessaire de progresser dans ces domaines de recherche plus fondamentale afin de pouvoir mettre en route une politique de prévention bien ciblée sur les agents responsables, mais comment?

⇒ soit par l'étude individuelle des produits dans les cellules lymphomateuses ou par cultures cellulaires et étude du gène,

⇒ soit par les approches proposées par ZAHM et al. (214) :

- la première dans laquelle les études étiologiques seraient précédées d'une recherche méthodologique précise afin d'obtenir la fiabilité et la validité des techniques courantes utilisées pour estimer l'exposition agricole et permettre de meilleures études rétrospectives.
- la deuxième à partir d'une étude prospective sur la population agricole qui manipule ces produits. Cela permettrait une meilleure connaissance des produits utilisés et il serait possible de les évaluer dans leur utilisation urbaine.

⇨ soit par la recherche de biomarqueurs d'exposition et des métabolites excrétés qui pourrait être intéressante mais nécessite d'abord la connaissance du mécanisme d'action des agents.

Mais nous devons rester optimiste malgré toutes ces difficultés, notamment dans l'identification des facteurs de risque environnementaux et professionnels. Nous rappeler que la compréhension du mécanisme d'action d'*Helicobacter pylori* dans les lymphomes gastriques a permis une régression des lésions histologiques par l'éradication de celui-ci (131).

CONCLUSION

Notre étude dans le service d'Hématologie Clinique du CHRU de Limoges permet d'individualiser plusieurs facteurs de risque principalement sous 2 modèles : les lignes haute tension, la consommation d'alcool, l'exposition au bois, le travail dans la métallurgie, associés soit à l'amiante soit à la profession de routier.

L'étude des facteurs de risque professionnels et environnementaux reste très difficile à effectuer. De nombreuses études sont souvent contradictoires. La lymphomagenèse est plurifactorielle et diverse. Les facteurs de risque environnementaux et professionnels peuvent agir au niveau de plusieurs étapes de la lymphomagenèse. Plusieurs mécanismes sont évoqués comme la stimulation antigénique, l'induction de cassures chromosomiques, l'induction d'une immunodépression pouvant ainsi faciliter l'émergence d'un clone malin.

Il est probable que les différentes formes de lymphomes puissent être induites ou favorisées par divers facteurs de risque. Ce n'est qu'une étude épidémiologique prospective rigoureuse d'une population à risque et/ou l'étude *in vitro* des anomalies chromosomiques qui permettront de trancher sur un sujet polémique, car mettant en jeu des intérêts économiques importants.

ANNEXE N°1

QUESTIONNAIRE CAS ET TEMOINS

Témoins n°

Cas n°

Diagnostic histologique :

Age au moment du diagnostic :

Année de naissance :

Sexe

Code Postal Habitation :

(Année > 25 ans) :

Questions sur habitation

habitat ⇒ rural urbain

Est ce que l'habitation est proche : (< 300 m)

- d'une centrale nucléaire? oui non - d'une centrale électrique? oui non - d'une ligne haute tension? oui non - d'un cours d'eau? oui non - d'un cabinet radiologique? oui non Consommation d'eau du robinet en bouteille source ou puits

TABAC : consommation : Années paquet (AP)

Alcool : consommation durée Type

Exposition au soleil oui non
 utilisation crème protectrice oui non

Coloration des cheveux avec couleur foncée (brun, auburn) oui non
 date ou âge de début de la coloration :
 durée de la coloration (nombre d'années) :

ANTECEDENTS

FAMILIAUX : hémopathies

autres cancers

PERSONNELS : Cancer ou lymphome ⇒ exclusion

Sérologies HIV inconnue ou négative positive ⇒ exclusion

EBV inconnue négative positive

VHC inconnue négative positive

Antécédents de sclérodémie ? oui non

de polyarthrite rhumatoïde ? oui non

de transfusions ? oui non

de Gougerot Sjögren? oui non

Prise repas au travail oui non

lavage des mains oui non

changement d'habits oui non

METIERS EXERCES : RECONSTITUTION DE CARRIERE

De 19 à 19 : emploi ⇒

CSP (numéro) :

PRODUITS

durée d'exposition :

Exposition aux : Pesticides oui non Herbicides oui non Animaux ovins oui non bovins oui non volailles oui non Solvants oui non autres produits ? oui non

Noms?

Colorants cheveux oui non Bois +/- traitement oui non Traitement oui non

Produits?

Amiante oui non Radiations ionisantes oui non Encres oui non Poussières oui non

PROFESSIONS SOUPÇONNÉES

Agriculteur	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Métallurgiste	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Garagiste	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Routier	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Agent EDF	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Coiffeur	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Textile	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Tanneur	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Imprimeur	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>

De 19 à 19 : emploi ⇒

CSP (numéro) :

PRODUITS

durée d'exposition :

Exposition aux :	Pesticides	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
	Herbicides	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Animaux	ovins	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
	bovins	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
	volailles	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
	Solvants	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
	autres produits ?	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
	Noms?		
	Colorants cheveux	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
	Bois +/- traitement	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
	Traitement	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
	Produits?		

Amiante oui non
Radiations ionisantes oui non
Encres oui non
Poussières oui non

PROFESSIONS SOUPÇONNÉES

Agriculteur oui non
Métallurgiste oui non
Garagiste oui non
Routier oui non
Agent EDF oui non
Coiffeur oui non
Textile oui non
Tanneur oui non
Imprimeur oui non

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- ABU-SHAKRA M, GLADMAN DD, UROWITZ MB.
Malignancy in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum 1996 ; 39 : 1050-1054.

- 2- ADAMI J, FRISCH M, YUEN J, GLIMELIUS B, MELBYE M.
Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer.
BMJ 1995 ; 310 : 1491-1495.

- 3- ALAVANJA MCR, BLAIR A, MASTERS MN.
Cancer mortality in the US flour industry.
J Natl Cancer Inst 1990 ; 82 : 840-848.

- 4- AMADORI D, NANNI O, FALCINI F, SARAGONI A, TISON V, CALLEA A,
SCARPI E, RICCI M, RIVA N, BUIATTI E.
Chronic lymphocytic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas by histological
type in farming-animal breeding workers : a population case-control study based
on job titles.
Occup Environ Med 1995 ; 52 : 374-379.

- 5- ANTTILA A, PUKKALA E, SALLMEN M, HERNBERG S, HEMMINKI K.
Cancer incidence among finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons.
J Occup Environ Med 1995 ; 37 : 797-806.

- 6- ARMENIAN HK, HOOVER DR, RUBB S, METZ S, MARTINEZ-MAZA O, CHMIEL J, KINGLEY L, SAAH A.
Risk factors for non-Hodgkin's lymphomas in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).
Am J Epidemiol 1996 ; 143 : 374-379.
- 7- ASP S, RIIHIMAKI V, HERNBERG S, PUKKALA E.
Mortality and cancer morbidity of Finnish chlorophenoxy herbicide applicators : an 18 year prospective follow-up.
Am J Ind Med 1994 ; 26 : 243-253.
- 8- BADDOURA FK, UNGER ER, MUFARRIJ A, NASSAR VH, ZAKI SR.
Latent Epstein-Barr virus infection is an unlikely event in the pathogenesis of immunoproliferative small intestinal disease.
Cancer 1994 ; 74 : 1699-1705.
- 9- BANKS PM.
Changes in diagnosis of non-Hodgkin's lymphomas over time.
Cancer Res 1992 ; 52 (suppl) : 5453s-5455s.
- 10- BECHER H, FLESCH JANYS D, KAUPPINEN T, KOGEVINAS M, STEINDORF K, MANZ A, WAHRENDORF J.
Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. [see comments].
Cancer Causes Control 1996 ; 7 : 312-321.
- 11- BELPOGGI F, SOFFRITTI M, MALTONI C.
Methyl-tertiary-butyl ether (MBTE)-a gasoline additive-causes testicula and lympho-haematopoietic cancers in rats.
Toxicol Ind Health 1995 ; 11 : 119-149.

- 12- BENSON LO, TETA MJ.
Mortality due to pancreatic and lymphopietic cancers in chlorohydrin production workers.
Br J Ind Med 1993 ; 50 : 710-716.
- 13- BENTHAM G.
Association between incidence of non-hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation in England and Wales.
BMJ 1996 ; 312 : 1128-1131.
- 14- BERARD CW, GREENE MH, JAFFE ES, MAGRATH I, ZIEGLER J.
A multidisciplinary approach to non-Hodgkin's lymphomas.
Ann Intern Med 1981 ; 94 : 218-235.
- 15- BERNARD SM, CARTWRIGHT RA, BIRD CC, RICHARDS ID, LAUDER I, ROBERTS BE.
Aetiologic factors in lymphoid malignancies : a case-control epidemiologic study.
Leuk Res 1984 ; 8 : 681-689.
- 16- BERNSTEIN L, ROSS RK.
Prior medication use health history as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma : preliminary results from a case-control study in Los Angeles county.
Cancer Res 1992 ; 52 (suppl) : 5510s-5515s.
- 17- BITHELL JF, DUTTON SJ, DRAPER GJ, NEARY NM.
Distribution of childhood leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas near nuclear installations in England and Wales.
BMJ 1994 ; 309 : 501-505.

- 18- BLAIR A, LINOS A, STEWART PA, BURMEISTER LF, GIBSON R, EVERETT G,
SCHUMAN L, CANTOR KP.
Comments on occupational and environmental factors in the origin of non-
Hodgkin's lymphoma.
Cancer Res 1992 ; 52 (suppl) : 5501s-5502s.
- 19- BLAIR A, LINOS A, STEWART PA, BURMEISTER LF, GIBSON R, EVERETT G,
SCHUMAN L, CANTOR KP.
Evaluation of risks for non-Hodgkin's lymphoma by occupation and industry
exposures from a case-control study.
Am J Ind Med 1993 ; 23 : 301-312.
- 20- BLAIR A, WHITE DW.
Leukemia cell types and agricultural practices in Nebraska.
Arch Environ Health 1985 ; 40 : 211-214.
- 21- BLAIR A, ZAHM SH.
Overinterpretation of small numbers in the dow 2,4 - D cohort study. Letters to the
editors.
J Occup Environ Med 1995 ; 37 : 126-127.
- 22- BLAIR A, ZAHM SH.
Cancer among farmers. State of the art reviews.
Occup Med 1991 ; 6 : 335-354.
- 23- BLOEMEN LJ, MANDEL JS, BOND GG, POLLOCK AF, VITEK RP, COOK RR.
An update of mortality among chemical workers potentially exposed to the
herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and its derivatives. [see comments]
J Occup Environ Med. 1993 ; 35 : 1208-1212.
- 24- BLOMBERG J, MÖLLER T, OLSSON H, ANDERSON H, JONSSON M.
Cancer morbidity in blood recipients.
Eur J Cancer 1993 ; 29 A : 2101-2105.

- 25- BOFFETA P, ANDERSEN A, LYNGE E, BARLOW L, PUKKALA E.
Employment as hairdresser and risk of ovarian cancer and non Hodgkin's lymphomas among women.
J Occup Med 1994 ; 36 : 61-65.
- 26- BOICE, Jr JD.
Radiation and non-Hodgkin's lymphoma.
Cancer Res 1992 ; 52 (suppl) : 5489s-5491s.
- 27- BOIVIN JF, O'BRIEN K.
Solid cancer after treatment of Hodgkin's disease.
Cancer 1988 ; 61 : 2541-2546.
- 28- BONNETBLANC JM.
Principaux tableaux cutanés et allergie professionnelle.
Allerg Immunol 1995 ; 27 : 80-82.
- 29- BRANDT L, BRANDT J, OLSSON H, ANDERSON H, MÖLLER T.
Blood transfusion as a risk factor for non-Hodgkin lymphoma.
Br J Cancer 1996 ; 73 : 1148-1151.
- 30- BROWN LM, EVERETT GD, GIBSON R, BURMEISTER LF, SCHUMAN LM,
BLAIR A.
Smoking and risk of non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma.
Cancer Causes Control 1992 ; 3 : 49-55.
- 31- BROWN LM, GIBSON R, BURMEISTER LF, SCHUMAN LM, EVERETT GD,
BLAIR A.
Alcohol consumption and risk of leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, and multiple myeloma.
Leuk Res 1992 ; 16 : 979-984.

- 32- BUENO de MESQUITA HB, DOORNBOS G, VAN der KUIP DA, KOGEVINAS, WINKRLMANN R.
Occupational exposure to phenoxy herbicides and chlorophenols and cancer mortality in the Netherlands.
Am J Ind Med 1993 ; 23 : 289-300.
- 33- BURMEISTER LF, EVERETT GD, VAN LIER SF, ISACSON P.
Selected cancer mortality and farm practices in Iowa.
Am J Epidemiol 1983 ; 118 : 72-77.
- 34- CANTOR KP.
Farming and mortality from non-Hodgkin's lymphoma : a case control study.
Int J Cancer 1982 ; 29 : 239-247.
- 35- CANTOR KP, BLAIR A, BROWN LM.
Correspondence (letter to the editor)
Cancer Res 1993 ; 53 : 2421.
- 36- CANTOR KP, BLAIR A, EVERETT G, VANLIER S, BURMEISTER L, DICK FR, GIBSON RW, SCHUMAN L.
Hair dye use and the risk of leukemia and lymphoma.
Am J Public Health 1988 ; 78 : 570-571.
- 37- CANTOR KP, BLAIR A, EVERETT G, GIBSON R, BURMEISTER LF, BROWN LM, SCHUMAN L, DICK FR.
Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota.
Cancer Res 1992 ; 52 : 2447-2455.

- 38- CARLI PM, BOUTRON MC, MAYNADIE, CAILLOT D.
Evidence for increased incidence of non Hodgkin's lymphomas in Burgundy (France) over 10-year period (1980-1989).
Fifth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano 1993.
- 39- CARTWRIGHT RA, Mc KINEY PA, O'BRIEN C, RICHARDS ID, ROBERTS B, LAUDER I, DARWIN CM, BERNARD SM, BIRD CC.
Non-Hodgkin's lymphoma : case-control epidemiological study in Yorkshire.
Leuk Res 1988 ; 12 : 81-88.
- 40- CERHAN Jr, WALLACE RB, FOLSOM AR, POTTER JD, MUNGER RG, PRINEAS RJ.
Transfusion history and cancer risk in old women.
Ann Intern Med 1993 ; 119 : 8-15.
- 41- CHAN JKC and MEMBERS OF THE INTERNATIONAL LYMPHOMA STUDY GROUP.
A proposal classification of lymphoid neoplasms (by the international lymphoma study group).
Histopathology 1994 ; 25 : 517-536.
- 42- CHAN JKC and MEMBERS OF THE INTERNATIONAL LYMPHOMA STUDY GROUP.
A revised European-American classification of Lymphoid Neoplasms proposed by the International Lymphoma Study Group.
Am J Clin Pathol 1995 ; 103 : 543-560.
- 43- CHIU BCH, CERHAN JR, FOLSOM AR, SELLERS TA, KUSHI LH, WALLACE RB, ZHENG W, POTTER JD.
Diet and risk of non-Hodgkin lymphoma in older women.
JAMA 1996 ; 275 : 1315-1321.

- 44- CHOUCHAN D.
Rayonnements et santé. Le casse-tête des champs électromagnétiques.
Travail et sécurité 1997 ; 565 : 25-33.
- 45- CIRC LYON.
Liste réactualisée des produits génotoxiques classés par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC de Lyon) et réglementation française sur les produits cancérigènes (mars 1995).
- 46- COLE P, DELZELL E, ACQUAVELLA J.
Exposure to butadiene and lymphatic and hematopoietic cancer.
Epidemiology 1993 ; 4 : 96-103.
- 47- COLE P, DELZELL E, ACQUAVELLA J.
The autor reply.
Epidemiology 1993 ; 4 : 560.
- 48- COTE TR, DOSEMECI M, ROTHMAN N, BANKS RB, BIGGAR RJ.
Non-Hodgkin's lymphoma and occupational exposure to hair dyes among people with AIDS.
Am J Public Health 1993 ; 83 : 598-599.
- 49- DAVIS S.
Nutritional factors and the development of non-Hodgkin's lymphoma : a review of the evidence.
Cancer Res 1992 ; 52 (suppl) : 5492s-5495s.
- 50- DAVIS DL, BLAIR A, HOEL DG.
Agricultural exposures and cancer trends in developed countries.
Environ Health Perspect 1993 ; 100 : 39-44.

- 51- DEVESA SS, FEARS T.
Non-Hodgkin's lymphoma time trends : United States and international data.
Cancer Res 1992 ; 52s : 5432s-5440s.
- 52- DEVESA SS, GRAUMAN DJ, BLOT WJ.
Recent cancer patterns among men and women in the united states : clues for occupational research.
J Occup Environ Med 1994 ; 35 : 832-841.
- 53- DIEBOLD J, AUDOIN J.
Classification des lymphomes non Hodgkiniens.
Rev Med Interne 1991 ; 12 : 283-288.
- 54- DOGLIONI C, WOTHERSPOON AC, MOSCHINI A et al.
High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy.
Lancet 1992 ; 339 : 834-835.
- 55- DUBROW R, PAULSON JO, WINDIAN R.
Farming and malignant lymphoma in Hancock County, Ohio.
Br J Ind Med 1988 ; 45 : 25-28.
- 56- ERIKSSON M, HARDELL L, MALKER H, WEINER J.
Malignant lymphoproliferative diseases in occupations with potential exposure to phenoxyacetic acids or dioxins : a register-based study.
Am J Ind Med 1992 ; 22 : 305-312.
- 57- FERRI C, LA CIVITA L, MONTI M, LONGOMBARDO G, GRECO F, PASERO G, ZIGNEGO AL.
Can type C hepatitis infection be complicated by malignant lymphoma?
Lancet 1995 ; 346 : 1426-1427.

- 58- FEYCHTING M, SCHULGEN G, OLSEN JH, AHLBOM A.
Magnetic fields and childhood cancer a pooled analysis of two scandinavian studies.
Eur J Cancer 1995 ; 31A : 2035-2039.
- 59- FIGGS LW, DOSEMECI M, BLAIR.
United States non-Hodgkin's lymphoma surveillance by occupation 1984-1989 : a twenty-four state death certificate study.
Am J Ind Med 1995 ; 27 : 817-835.
- 60- FILIPOVICH AH, MATHUR A, KAMAT D, SHAPIRO RS.
Primary immunodeficiencies : genetic risk factors for lymphoma.
Cancer Res 1992 ; 52 (suppl) : 5465s-5467s.
- 61- FLODIN U, FREDERIKSSON M, PERSSON B, AXELSON O.
Chronic lymphatic leukaemia and engine exhausts, fresh wood, and DDT : a case-referent study.
Br J Ind Med 1988 ; 45 : 33-38.
- 62- FORASTIERE F, PERUCCI CA, DI PIETRO A, MICELI M, RAPITI E, BARGAGLI A, BORGIA P.
Mortality among urban policeman in Rome.
Am J Ind Med 1994 ; 26 : 785-798.
- 63- FORMAN D, SITAS F, NEWELL DG, STACEY AR, BOREHAM J, PETO R, CAMPBELL TC, LI J, CHEN J.
Geographic association of Helicobacter pylori antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China.
Int J Cancer 1990 ; 46 : 608-611.

- 64- FRANCESCHI S, SERRAINO D, BIDOLI E, TALAMINI R, TIRELLI U, CARBONE A, LA VECCHIA C.
The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma in the north-east of Italy : a hospital-based case-control study.
Leuk Res 1989 ; 13 : 465-472.
- 65- FRITSCHI L, SIEMIATYCKI J.
Lymphoma, myeloma and occupation : results of a case-control study.
Int J Cancer 1996 ; 67 : 498-503.
- 66- GALLUCI RM, MEADOWS GG.
Ethanol consumption reduces the cytolytic activity of lymphokine-activated killer cells.
Alcohol Clin Exp Res 1995 ; 19 : 402-409.
- 67- GARRY VF, GRIFFITH J, DANZL TJ, NELSON RL, WHORTON EB, KRUEGER LA, CERVENKA J.
Human genotoxicity : pesticide applicators and phosphine.
Science 1989 ; 246 : 251-255.
- 68- GARRY VF, TARONE RE, LONG L, GRIFFITH J, KELLY JT, BURROUGHS B.
Pesticide applicators with mixed pesticide exposure : G-banded analysis and possible relationship to non-Hodgkin's lymphoma.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996 ; 5 : 11-16.
- 69- GOLDBERG MS, THERIAULT G.
Retrospective cohort study of workers of a synthetic textiles plant in Quebec : general mortality.
Am J Ind Med 1994 ; 25 : 889-907.

- 70- GREINER TC, MEDEIROS LJ, JAFFE ES.
Non-Hodgkin's lymphoma.
Cancer 1995 ; 75 (suppl) : 370-380.
- 71- HAGMAR L, STROMBERG U, WELINDER H, MIKOCZY Z.
Incidence of cancer and exposure to toluene diisocyanate and methylene diphenyldiisocyanate : a cohort based case-referent study in the polyurethane foam manufacturing.
Br J Ind Med 1993 ; 50 : 1003-1007.
- 72- HAGMAR L, WELINDER H, MIKOCZY Z.
Cancer incidence and mortality in the swedish polyurethane foam manufacturing industry.
Br J Ind Med 1993 ; 50 : 537-543.
- 73- HALDER RM, BRIDGEMAN-SHAH S.
Skin cancer in african americans.
Cancer 1995 ; 75 (suppl) : 667-673.
- 74- HANSEN J, OLSEN JH.
Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians.
Scand J Work Environ Health 1994 ; 20 : 22-26.
- 75- HARDELL L, ERIKSSON M, LENNER P, LUNDGREN E.
Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids : a case-control study.
Br J Cancer 1981 ; 43 : 169-176.
- 76- HARDELL L, HOLMBERG B, MALKER H, PAULSSON LE.
Exposure to extremely low frequency electromagnetic fields and the risk of malignant diseases, an evaluation of epidemiological and experimental findings.
Eur J Cancer Prev 1995 ; 4 (suppl) : 3-107.

- 77- HARTGE P, DEVESA SS.
Quantification of the impact of known risk factors on time trends in non-Hodgkin's lymphoma incidence.
Cancer Res 1992 ; 52 (suppl) : 5566s-5569s.
- 78- HARTGE P, DEVESA SS, GRAUMAN D, FEARS RT, FRAUMENI JF Jr.
Non-Hodgkin's lymphoma and sunlight.
J Natl Cancer Inst 1996 ; 88 : 298-300.
- 79- HATZISSABAS I, KRUEGER GRF, ROJO MEDINA J, BEDOYA VA,
PAPADAKIS T.
Environmental pollution and malignant lymphomas : a tentative contribution to geographic pathology.
Anticancer Res 1993 ; 13 : 411-418.
- 80- HAYES HM, TARONE RE, CANTOR KP, JESSEN CR, Mc CURNIN DM,
RICHARDSON RC.
Case control study of canine malignant lymphoma : positive association with dog owner's use of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid herbicides.
J Natl Cancer Inst 1991 ; 83 : 1226-1231.
- 81- HENNI T, GAULARD P, DIVINE M et al.
Comparison of genetic probe with immunophenotypic analysis in lymphoproliferative disorders : a study of 87 cases.
Blood 1988 ; 72 : 1937-1944.
- 82- HERRINGTON LJ, WEISS NS, KOEPSLL TD, DALING JR, TAYLOR JW, LYON JL, SWANSON M, GREENBERG RS.
Exposure to hair coloring products and the risk of multiple myeloma.
Am J Public Health 1994 ; 84 : 1142-1144.

- 83- HJALGRIM H, FRISCH, BEGTRUP K, MELBYE M.
Recent increase in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma among young men and women in Denmark.
Br J Cancer 1996 ; 73 : 951-954.
- 84- HOAR SK, BLAIR A, HOLMES FF, BOYSEN CD, ROBEL RJ, HOOVER R, FRAUMENI Jr JF.
Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma.
JAMA 1986 ; 256 : 1141-1147.
- 85- HOFFMANN W.
Organochlorine compounds : risk of non-Hodgkin's lymphoma and breast cancer?
Arch Environ Health 1996 ; 51 : 189-192.
- 86- HOURS M, FEVOTTE J, AYZAC L, DANACHE B, BERGERET A, MILAN JJ, BONHOMME I, FIERE D, PHILIPPE J, FABRY J.
Expositions professionnelles et hémopathies malignes : une enquête cas-témoins réalisée à Lyon (France).
Rev Epidemiol Sante Publique 1995 ; 43 : 231-241.
- 87- HUNTING KL, LONGBOTTOM H, KALAVAR SS, STERN F, SCHWARTZ E, WELCH LS.
Haematopoietic cancer mortality among vehicle mechanics.
Occup Environ Med 1995 ; 52 : 673-678.
- 88- ISAACSON PG, SPENCER J, WRIGHT J.
Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue.
Histopathology 1987 ; 11 : 445.
- 89- ISAACSON PG, SPENCER J, WRIGHT DH.
Classifying primary gut lymphomas.
Lancet 1988 ; 2 : 1148.

- 90- JAFFE ES.
Nasal and nasal-type T/NK cell lymphoma : a unique form of lymphoma associated with the Epstein-Barr virus.
Histopathology 1995 ; 27 : 581-583.
- 91- JAFFE ES, RAFFELD M, MEDEIROS LJ, STETLER-STEVENSON M.
An overview of the classification of non-Hodgkin's lymphomas : an integration of morphological and phenotypical concepts.
Cancer Res 1992 ; 52 (suppl) : 5447s-5452s.
- 92- JI BT, SHU XO, LINET MS, ZHENG W, WACHOLDER S, GAO YT, YING DM, JIN F.
Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers.
J Natl Cancer Inst 1997 ; 89 : 238-244.
- 93- KALDOR JM, DAY NE, BAND P et al.
Second malignancies following testicular cancer, ovarian cancer, and Hodgkin's disease : An international collaborative study among cancer registries.
Int J Cancer 1987 ; 39 : 571-585.
- 94- KELLER-BYRNE J, KHUDER SA, SCHAUB EA, O'NEAL Mc AFEE.
A meta analysis of non-Hodgkin's lymphoma among farmers in the central United States.
Am J Ind Med 1997 ; 31 : 442-444.
- 95- KINLEN LJ.
Can paternal preconceptional radiation account for increase of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in Seascale?
BMJ 1993 ; 306 : 1718-1721.

- 96- KINLEN LJ.
Immunosuppressive therapy and acquired immunological disorders.
Cancer Res 1992 ; 52 (suppl) : 5474s-5476s.
- 97- KINLEN LJ, CLARKE K, BALKWILL A.
Paternal preconceptional radiation exposure in the nuclear industry and leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in young people in Scotland
BMJ 1993 ; 306 : 1153-1158.
- 98- KNAUF W, THIEL E.
Magenlymphom nach exposition gegenüber chrom und nickel?
Dtsch Med Wochenschr 1993 ; 118 : 438.
- 99- KOGEVINAS M, FERRO G, SARACCI R, ANDERSEN A, BIOCCA M, COGGON D, GENNARO V, HUTCHINGS S, KOLSTAD H, LUNDBERG I.
Cancer mortality in an international cohort of workers exposed to styrene.
IARC Sci Publ 1993 ; 127 : 289-300.
- 100-KOGEVINAS M, KAUFFINEN T, WINKELMANN R, BECHER H, BERTAZZI M, BAS BUENO DE MESQUITA H, COGGON D, GREEN L, JOHNSON E, LITTORIN M, LYNGE E, MARLOW DA, MATHEWS JD, NEUBERGER M, BENN T, PANNETT B, PEARCE N, SARACCI R.
Soft tissue sarcoma and non-hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins : two nested case-control studies.
Epidemiology 1995 ; 6 : 396-402.
- 101-KOIVUSALO M, VARTIAINEN T, HAKULINEN T, PUKKALA E, JAAKKOLA JJK.
Drinking water mutagenicity and leukemia, lymphomas, and cancers of the liver, pancreas, and soft tissue.
Arch Environ Health 1995 ; 50 : 269-276.

- 102-KOZURU M, UIKE N, MUTA K, GOTO K, SUEHIRO Y, NAGANO M.
High occurrence of primary malignant neoplasms in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma, their siblings, and their mothers.
Cancer 1996 ; 78 : 1119-1124.
- 103-KRAJEWSKI AS, MYSKOW MW, CACHIA PG et al.
T-cell lymphomas : morphology, immunophenotype and clinical features.
Histopathology 1988 ; 13 : 19-29.
- 104-KRISTENSEN P, ANDERSEN A, IRGENS LM, BYE AS, SUNDHEIM L.
Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway : incidence and risk factors in the farm environment.
Int J Cancer 1996 ; 65 : 39-50.
- 105-LANDRIGAN PJ.
Critical assessment of epidemiological studies on the carcinogenicity of 1,3-butadiene and styrene.
IARC Sci Publ 1993 ; 127 : 375-388.
- 106-LANES SF, ROTHMAN KJ, SODEN KJ, AMSEL J, DREYER NA.
Mortality among synthetic fiber workers exposed to glycerol polyglycidyl ether.
Am J Ind Med 1994 ; 25 : 689-696.
- 107-LA VECCHIA C, TAVANI A.
Epidemiological evidence on hair dyes and the risk of cancer in humans.
Eur J Cancer Prev 1995 ; 4 : 31-43.
- 108-LA VECCHIA C, NEGRI E, D'AVANZO B, FRANCESCHI S.
Occupation and lymphoid neoplasms.
Br J Cancer 1989 ; 60 : 385-388.

109-LENNERT K, FELLER AC.

Diagnostic actuel des lymphomes. Classification de Kiel. Lymphomes à cellules B.
Dans : Lennert K, Feller AC, eds. Histopathologie des lymphomes Malins Non
Hodgkiniens.

Berlin : Springer-Verlag, 1990 2nd ed. Edition française traduite par J. Diebold.
Paris, Doin, 1991.

110-LEVI F, RANDIMBISON L, TE VC, LA VECCHIA.

Non Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukemias and skin cancers.

Br J Cancer 1996 ; 74 : 1847-1850.

111-LEVINE PH, PETERSON D, McNAMEE FL, O'BRIEN K, GRIDLEY G, HAGERTY
M, BRADY J, FEARS T, ATHERTON M, HOOVER R.

Does chronic fatigue syndrome predispose to non-Hodgkin's lymphoma?

Cancer Res 1992 ; 2 (suppl) : 5516s-5518s.

112-LEVINE PH, HOOVER RN.

The emerging epidemic of non-Hodgkin's lymphoma : current knowledge regarding
etiologic factors.

Cancer Res 1992 ; 52 : 5425s-5474s.

113-LINET M, McLAUGHLIN JK, HSING AW, WACHOLDER S, CO CHIEN HT,
SCHUMAN LM, BJELKE E, BLOT WJ.

Is cigarette smoking a risk factor for non-Hodgkin's lymphoma or multiple
myeloma? Results from the Luteran Brotherhood Cohort Study.

Leuk Res 1992 ; 16 : 621-624.

114-LINET M, McLAUGHLIN JK, MALKER HSR, CHOW WH, WEINER JA, STONE BJ,
ERICSSON JLE, FRAUMENI, Jr JF.

Occupation and haematopoietic and lymphoproliferative malignancies among
women : a linked registry study.

J Occup Environ Med 1994 ; 11 : 1187-1198.

115-LINET MS, POTTERN LM.

Familial aggregation of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin's lymphoma.

Cancer Res 1992 ; 52 (suppl) : 5468s-5473s.

116-LYNGE E.

Cancer in phenoxy herbicide manufacturing workers in Denmark, 1947-87 an update.

Cancer Causes Control 1993 ; 4 : 261-272.

117-LYONS RA, MONAGHAN SP, HEAVEN M, LITTELPAGE BNC, VINCENT TJ, DRAPER GJ.

Incidence of leukaemia and lymphoma in young people in the vicinity of the petrochemical plant at Baglan Bay, South Wales, 1974 to 1991.

Occup Environ Med 1995 ; 52 : 225-228.

118-MACKERER CR, ANGELOSANTO FA, BLACKBURN GR, SCHREINER CA.

Identification of formaldehyde as the metabolite responsible for the mutagenicity of methyl tertiary-butyl ether in the activated mouse lymphoma assay.

Proc Soc Exp Biol Med 1996 ; 212 : 338-341.

119-MASSOUDI BL, TALBOTT EO, DAY RD, SWERDLOW SH, MARSH GM, KULLER LH.

A case-control study of hematopoietic and lymphoid neoplasms : the role of work in the chemical industry.

Am J Ind Med 1997 ; 31 : 21-27.

120-MATANOSKI GM, FRANCIS M, CORREA-VILLASENOR A, ELLIOTT E, SANTOS-BURGOA C, SCHWARTZ L.

Cancer epidemiology among styrene-butadiene rubber workers.

In : Sorsa M, Peltonen K, Vainio H, Hemminki K, eds.

Butadiene and styrene assessment of health hazards.

IARC Scientific Pub N°.127. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 1993.

121-MATANOSKI GM, SANTOS-BURGOA C.

Butadiene and lymphatic and hematopoietic cancer [letter ; comment].

Epidemiology 1994 ; 5 : 261-263.

122-MC DUFFIE HH.

Women at work : agriculture and pesticides.

J Occup Environ Med 1994 ; 11 : 1240-1246.

123-Mc MICHAEL AL, GILES GG.

Have increases in solar ultraviolet exposure contributed to the rise in incidence of non-Hodgkin's lymphoma?

Br J Cancer 1996 ; 73 : 945-950.

124-Mc NALLY RJQ, ALEXANDER FE, STAINES A, CARTWRIGHT RA.

A comparison of three methods of analysis for age-period-cohort models with application to incidence data on Non Hodgkin's lymphoma.

Int J Epidemiol 1997 ; 26 : 32-46.

125-MELBYE M, ADAMI HO, HJALGRIM H, GLIMELIUS B.

Ultraviolet light and non-Hodgkin's lymphoma.

Acta Oncol 1996 ; 35 : 655-657.

126-MELNICK RL, KOHN MC.

Mechanistic data indicate that 1,3-butadiene is a human carcinogen.

Carcinogenesis 1995 ; 16 : 157-163.

127-MILHAM S Jr.

Increased incidence of cancer in a cohort of office workers exposed to strong magnetic fields.

Am J Ind Med 1996 ; 30 : 702-704.

128-MILIGI L, SETTIMI L, MASALA G, MAIOZZI P, ALBERGHINI MALTONI S, SENIORI CONSTANTINI A, VINEIS P AND THE WORKING GROUP ON PESTICIDE EXPOSURE ASSESSMENT.

Pesticide exposure assessment : a crop exposure matrix.

Int J Epidemiol 1993 ; 22 (suppl 2) : s42-s45.

129-MORRISON HI, SEMENCIW RM, WILKINS K, MAO Y, WIGLE DT.

Non-Hodgkin's lymphoma and agricultural practices in the prairie provinces of Canada.

Scand J Work Environ Health 1994 ; 20 : 42-47.

130-MUELLER NE, MOHAR A, EVANS A.

Viruses other than HIV and non-Hodgkin's lymphoma.

Cancer Res 1992 ; 52 (suppl) : 5479s-5481s.

131-NAKAMURA S, TAKASHI Y, AOYAGI K, IIDA M, FUJISHIMA M, TSUNEYOSHI M.

Helicobacter pylori and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients.

Cancer 1997 ; 79 : 3-11.

132-NANNI O, AMADORI D, LUGARESI C, FALCINI F, SCARPI E, SARAGONI A, BUIATTI E.

Chronic lymphocytic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas by histological type farming-animal breeding workers : a case-control study based on a priori exposure matrices.

Occup Environ med 1996 ; 53 : 652-657.

133-NATIONAL CANCER INSTITUTE.

Summary and description of a Working Formulation for clinical usage.
Cancer 1982 ; 49 : 2112-2135

134-NEWTON R, ROMAN E, FEAR N, CARPENTER L.

Non-hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation.
BMJ 1996 ; 313 : 298.

135-OHSHIMA K, SUZUMIYA J, TASIRO K, MUKAI Y, TANAKA T, KATO A,
KIKUCHI M.

Epstein Barr virus infection and associated products (LMP, EBNA2, vIL10) in
nodal non-Hodgkin's lymphoma of human immunodeficiency virus-negative
Japanese.
Am J Hematol 1996 ; 52 : 21-28.

136-OLSSON H, BRANDT L.

Non-hodgkin's lymphoma of the skin and occupational exposure to herbicides.
Lancet 1981 ; 2 : 579.

137-OLSSON H, BRANDT L.

Risk of non-Hodgkin's lymphoma among men occupationally exposed to organic
solvents.
Scand J Work Environ Health 1988 ; 14 : 246-251.

138-OZSEMI M, PATIROGLU TE, HILLERDAL G, OZSEMI C.

Peritoneal mesothelioma and malignant lymphoma in mice caused by fibrous
zeolite.
Br J Ind Med 1985 ; 42 : 746-749.

139-PALACKDHARRY CS.

The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma : Why the increased incidence?
Oncology 1994 ; 8 : 67-78.

140-PARK RM.

Butadiene epidemiology re-interpreted, again [letter ; comment].
Epidemiology 1993 ; 4 : 559-561.

141-PARIZA MW.

A new approach to evaluating carcinogenic risk.
Proc Natl Acad Sci USA 1992 ; 89 : 860-861.

142-PARSONNET J, FRIEDMAN GD, VANDERSTEEN DP, CHANG Y, VOGELMAN JH, ORENTREICH N, SIBLEY RK.

Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma.
N Eng J Med 1991 ; 325 : 1127-1131.

143-PARTANEN T, KAUPPINEN T, LUUKKONEN R, HAKULINEN T, PUKKALA E.

Malignant lymphomas and leukemias, and exposures in the wood industry : an industry-based case-referent study.
Int Arch occup environ Health 1993 ; 64 : 593-596.

144-PASQUALETTI P, CASALE R, COLANTONIO D, COLLACCIANI A.

Occupational risk for hematological malignancies.
Am J Hematol 1991 ; 38 : 147-149.

145-PEARCE N.

Phenoxy herbicides and non-hodgkin's lymphoma in New Zealand : frequency and duration of herbicide use.
Br J Ind Med 1989 ; 46 : 143-144.

146-PEARCE N, BETHWAITE P.

Increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma : occupational and environmental factors.
Cancer Res 1992 ; 52 (suppl) : 5496s-5500s.

147-PEARCE N, SMITH AH, REIF JS.

Increased risks of soft tissue sarcoma, malignant lymphoma, and acute myeloid leukemia in abattoir workers.

Am J Ind Med 1988 ; 14 : 63-72.

148-PELERIN O., BUI A.-M., DUPAS D., GERAUT C.

Lymphomes et imprimerie. Revue de la littérature.

Arch Mal Prof 1994 ; 536 - 538.

149-PERSSON B.

Occupational exposure and malignant lymphoma.

Int J Occup Med Environ Health 1996 ; 9 : 309-321.

150-PERSSON B, DAHLANDER AM, FREDERIKSSON M, NOORLIND BRAGE H,
OHLSON CG, AXELSON O.

Malignant lymphomas and occupational exposures.

Br J Ind Med 1989 ; 46 : 516-520.

151-PERSSON B, FREDERIKSSON M, OLSEN K, BOERYD B, AXELSON O.

Some occupational exposures as risk factors for malignant lymphomas.

Cancer 1993 ; 72 : 1773 - 1778.

152-PHILIP T.

Burkitt's lymphoma in Europe.

In : Burkitt's lymphoma.

153-PIOLTELLI P, ZEHENDER G, MONTI G, MONTEVERDE A, GALLI M.

HCV and non-Hodgkin lymphoma.

Lancet 1996 ; 347 : 624-625.

154-POZZATO G, MAZZARO C, SANTINI G, BURRONE O.

Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas.

Leuk-Lymphoma 1996 ; 22 : 53-60.

155-REIF JS, LOWER KS, OGILVIE GK.

Residential exposure to magnetic fields and risk of canine lymphoma.

Am J Epidemiology 1995 ; 141 : 352-359.

156-REIF J, PEARCE N, FRASER J.

Cancer risks in New Zealand farmers.

Int J Epidemiol 1989 ; 18 : 768-774.

157-REYES F.

Les lymphomes non Hodgkiniens : Stratégies thérapeutiques.

Le Concours Médical 1997 ; 10 : 1256-1262.

158-RONCO G, COSTA G, LYNGE E.

Cancer risk among danish and italian farmers.

Br J Ind Med 1992 ; 49 : 220-225.

159-ROSENBERG L, PALMER JR, ZAUBER AG, WARSHAUER ME, STROM BL,
HARLAP S, SHAPIRO S.

Relation of benzodiazepine use to the risk of selected cancers : breast, large bowel, malignant melanoma, lung, endometrium, ovary, non-Hodgkin's lymphoma, testis, Hodgkin's disease, thyroid, and liver.

Am J Epidemiol 1995 ; 141 : 1153-1160.

160-SAHL JD, KELSH MA, GREENLAND S.

Cohort and nested case-control studies of hematopoietic cancers and brain cancer among electric utility workers.

Epidemiology 1993 ; 4 : 104-114.

- 161-SARACCI R, KOGEVINAS M, BERTAZZI , BAS BUENO DE MESQUITA HM,
COGGON D , GREEN LM, KAUPPINEN T, L'ABBE KA, LITTORIN M, LYNGE E,
MATHEWS JD, NEUBERGER M, OSMAN J, PEARCE N, WINKELMANN R.
Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and
chlorophenol.
Lancet 1991 ; 338 : 1027-1032.
- 162-SATHIAKUMAR N, DELZELL E, COLE P.
Mortality among workers at two triazine herbicide manufacturing plants.
Am J Ind Med 1996 ; 29 : 143-151.
- 163-SCHERR PA, HUTCHINSON GB, NEIMAN RS.
Non-Hodgkin's lymphoma and occupational exposure.
Cancer Res 1992 ; 52 (suppl) : 5503s-5509s.
- 164-SCHNATTER AR, ARMSTRONG TW, NICOLICH MJ, THOMPSON FS, KATZ AM,
HUEBNER WW, PEARLMAN ED.
Lymphohaematopoietic malignancies and quantitative estimates of exposure to
benzene in canadian petroleum distribution workers.
Occup Environ Med 1996 ; 53 : 773-781.
- 165-SCHNORR TM, STEENLAND K, EGELAND GM, BOENIGER M, EGILMAN D.
Mortality of workers exposed to toluene diisocyanate in the polyurethane foam
industry.
Occup Environ Med 1996 ; 53 : 703-707.
- 166-SCHUMACHER MC, DELZELL E.
A death-certificate case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and occupation
in men in North Carolina.
Am J Ind Med 1988 ; 13 : 317-330.

167-SEOW A, LEE J, SNG I, FONG CM, LEE HP.

Non-hodgkin's lymphoma in an asian population : 1968-1992 time trends and ethnic differences in Singapore.

Cancer 1996 ; 77 : 1899-1904.

168-SHARP L, BLACK RJ, HARKNESS EF, Mc KINNEY PA.

Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in the vicinity of nuclear sites in Scotland, 1968-93.

Occup Environ Med 1996 ; 53 : 823-831.

169-SHORE RE, GARDNER MJ, PANNET B.

Ethylene oxide : an assessment of the epidemiological evidence on carcinogenicity.

Br J Ind Med 1993 ; 50 : 971-997.

170-SILVESTRI F, PIPAN C, BARILLARI G, ZAJA F, FANIN R, INFANTI L, RUSSO D, FALASCA E, BOTTA GA, BACCARANI M.

Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferatives disorders.

Blood 1996 ; 87 : 4296-4301.

171-SKOV T, LYNGE E.

Cancer risk and exposure to carcinogens in hairdressers.

Skin Pharmacol 1994 ; 7 : 94-100.

172-SLATER DE, MERTELSMANN R, KOZINIER B et al.

Lymphoblastic lymphoma in adults.

J Clin Oncol 1986 ; 4 : 57.

173-SOLAL-CELIGNY P, BROUSSE N, REYES F, GISSELBRECHT C, COIFFIER B.

Lymphomes non Hodgkiniens.

Paris : Frison-Roche, 1991, 2nd ed.

174-SOLAL-CELIGNY P, GANEM G.

Lymphomes non Hogdkiniens.

Hématologie. Tome II. NAJMAN A, VERDY E, POTRON G, ISNARD F.

Ellipses 1994.

175-STAYNER L, STEENLAND K, GREIFE A, HORNUNG R, HAYES RB, NOWLIN S,
MORAWETZ J, RIGENBURG V, ELLIOT L, HALPERIN W.

Exposure-response analysis of cancer mortality in a cohort of workers exposed to ethylene oxide.

Am J Epidemiol 1993 ; 138 : 787-797.

176-STRAUS SE.

Syndrome de fatigue chronique.

Harrison Médecine Interne 1995 Tome 2 ; 13^e édition : 2398-2400.

177-TALEB N, CHAMSEDDINE N, ABI GERGIS D, CHAHINE A.

Lymphomes malins non hodgkiniens du tube digestif : épidémiologie générale et données épidémiologiques sur 100 cas libanais recensés entre 1965 et 1991.

Bulle Acad Natl Med 1994 ; 5 : 813-822.

178-TALLEY NJ, ZINSMEISTER AR, WEAVER A, DiMAGNO EP, CARPENTER HA,
PEREZ-PEREZ GI, BLASER MJ.

Gastric adenocarcinoma and Helicobacter pylori infection.

J Natl Cancer Inst 1991 ; 83 : 1734-1739.

179-TAVANI A, NEGRI E, FRANCESCHI S, TALAMINI R, LA VECCHIA C.

Coffee consumption and risk of non Hodgkin's lymphoma.

Eur J Cancer Prev 1994 ; 3 : 351-356.

180-TAVANI A, PREGNOLATO A, NEGRI E, FRANCESCHI S, SERRAINO D,
CARBONE A, LA VECCHIA C.

Diet and risk of lymphoid neoplasms and soft tissue sarcomas.

Nutr Cancer 1997 ; 27 : 256-260.

- 181-TERAMOTO N, SARKER AB, TONOYAMA Y, YOSHINO T, HAYASHI K,
TAKAHASHI K, AKAGI T.
Epstein-Barr virus infection in the neoplastic and nonneoplastic cells of lymphoid malignancies.
Cancer 1996 ; 77 : 2339-2347.
- 182-TETA MJ, BENSON LO, VITALE JN.
Mortality study of ethylene oxide workers in chemical manufacturing : a 10 year update.
Br J Ind Med 1993 ; 50 : 704-709.
- 183-TETA MJ, PERLMAN GD, OTT MG.
Mortality study of ethanol and isopropanolol production workers at two facilities.
Scand J Work Environ Health 1992 ; 18 : 90-96.
- 184-TONDINI M, ROCCO G, TRAVAGLINI M, ROSSI G, BUSCEMI A, de FASIO L.
Pleural mesothelioma associated with non-Hodgkin's lymphoma.
Thorax 1994 ; 49 : 1269-1270.
- 185-TUCKER MA, COLEMAN CN, COX RS et al.
Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease.
N Engl J Med 1988 ; 318 : 76-81.
- 186-TYNES T, REITAN JB, ANDERSEN A.
Incidence of cancer among workers in Norwegian hydroelectric power companies.
Scand J Work Environ Health 1994 ; 20 : 339-344.
- 187-VALJUS J.
Health risk of electric and magnetic fields caused by high-voltage systems in Finland.
Scand J Work Environ Health 1996 ; 22 : 85-93.

188-VIAL T, NICOLAS B, DESCOTES J.

Clinical immunotoxicity of pesticides.

J Toxicol Environ Health 1996 ; 48 : 215-229.

189-VIEL JF, RICHARDSON ST.

Lymphoma, multiple myeloma and leukaemia among French farmers in relation to pesticide exposure.

Soc Sci Med 1993 ; 37 : 771-777.

190-VINIES P and the Working Group on the Epidemiology of Hematolymphopoietic Malignancies in Italy.

Incidence and time trends for lymphomas, leukemias and myelomas : hypothesis generation.

Leuk Res 1996 ; 20 : 285-290.

191-WAKEFORD R.

Paternal exposure to radiation.

Lancet 1994 ; 343 : 598-599.

192-WAKEFORD R, PARKER L.

Leukaemia and non-hodgkin's lymphoma in young persons resident in small areas of west Cumbria in relation to paternal preconceptional irradiation.

Br J Cancer 1996 ; 73 : 672-679.

193-WARD EM, FAJEN JM, RUDER AM, RINSKY RA, HALPERIN WE, FESSLER-FLESCHE CA.

Mortality study of workers in 1,3-butadiene production units identified from a chemical workers cohort.

Environ Health Perspect 1995 ; 103 : 598-603.

- 194-WARD MH, MARK SD, CANTOR KP, WEISENBURGER DD, CORREA-VILLASENOR A, ZAHM SH.
Drinking water nitrate and the risk of non-Hodgkin's lymphoma.
Epidemiology 1996 ; 7 : 465-471.
- 195-WARD MH, ZAHM SH, WEISENBURGER DD, GRIDLEY G, CANTOR KP, SAAL RC, BLAIR A.
Dietary factors and non-Hodgkin's lymphoma in Nebraska (United States).
Cancer Causes Control 1994 ; 5 : 422-432.
- 196-WASHBURN EP, ORZA MJ, BRELIN JA, NICHOLSON WJ, TODD AC, FRUMKIN H, CHALMERS TC.
Residential proximity to electricity transmission and distribution equipment and risk of childhood leukemia, childhood lymphoma, and childhood nervous system tumors : sytematic review, evaluation, and meta-analysis.
Cancer Causes Control 1994 ; 5 : 299-309.
- 197-WATERHOUSE D, CARMAN WJ, SCHOTTENFELD D, GRIDLEY G, MC LEAN S.
Cancer incidence in the rural community of Tecumesh, Michigan.
Cancer 1996 ; 77 : 763 - 770.
- 198-WEBB PM, FORMAN D.
Helicobacter pylori as a risk factor for cancer
Baillieres Clin Gastroenterol 1995 ; 9 : 563-582.
- 199-WEILAND SK, MUNDT KA, KEIL U, KRAEMER B, BIRK T, PERSON M, BUCHER AM, STRAIF K, SCHUMANN, CHAMBLESS L.
Cancer mortality among workers in the german rubber industry : 1981-91.
Occup Environ Med 1996 ; 53 : 289-298.
- 200-WEISENBURGER DD.
Pathological classification of non-Hodgkin's lymphoma for epidemiological studies.
Cancer Res 1992 ; 52 (suppl) : 5456s-5464s.

201-WEISENBURGER DD.

Epidemiology of non Hodgkin's lymphoma : recent findings regarding an emerging epidemic.

Ann Oncol 1994 ; 5 : s19-24.

202-WERNER-WASIK M, SCHMID C, BORNSTEIN LE, MADOC-JONES H.

Increased risk of second malignant neoplasms outside radiation fields in patients with cervical carcinoma.

Cancer 1995 ; 75 : 2281-2285.

203-WIKLUND K, DICH J.

Cancer risks among female farmers in Sweden.

Cancer Causes Control 1994 ; 5 : 449-457.

204-WIKLUND K, DICH J.

Cancer risks among male farmers in Sweden.

Eur J Cancer Prev 1995 ; 4 : 81-90.

205-WIKLUND K, DICH J, HOLM LE.

Risk of malignant lymphoma in Swedish pesticide applicators.

Br J Cancer 1987 ; 56 : 505-508.

206-WIKLUND K, DICH J, HOLM LE, EKLUND G.

Risk of cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture

Br J Ind Med 1989 ; 46 : 809-814.

207-WIKLUND K, LINDEFORS BM, HOLM LE.

Risk of malignant lymphoma in Swedish agricultural and forestry workers.

Br J Ind Med 1988 ; 45 : 19-24.

- 208-WILKINSON P, THAKRAR B, SHADDICK G, STEVENSON S, PATTENDEN S, LANDON M, GRUNDY C, ELLIOTT P.
Cancer incidence and mortality around the pan Britanica industries pesticide factory, Waltham Abbey.
Occup Environ Med 1997 ; 54 : 107-107.
- 209-WOITWITZ H, HAUSMANN K.
Non-Hodgkin lymphom der tonsille nach asbetstaubexposition.
Dtsch Med Wochenschr 1995 ; 120 : 626.
- 210-WONG O, TRENT L. S.
An epidemiological study of workers potentially exposed to ethylene oxide.
Br J Ind Med 1993 ; 50 : 308-316.
- 211-WONG O, TRENT L. S, WHORTON MD.
An updated cohort mortality study of workers exposed to styrene in the reinforced plastics and composites industry.
Occup Environ Med 1994 ; 51 : 386-396.
- 212-WOTHERSPOON AC, ORTIZ-HIDALGO C, FALZON MR, ISAACSON PG.
Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma.
Lancet 1991 ; 338 : 1175-1176.
- 213-ZAHM SH, BABBIT PA, WEISENBURGER DD, SAAL RC, VAUGHT JB, BLAIR A.
Use of hair coloring products and the risk of lymphoma, multiple myeloma, and chronic lymphocytic leukemia.
Am J Public Health 1992 ; 82 : 990-997.
- 214-ZAHM SH, BLAIR A.
Pesticides and non-Hodgkin's lymphoma.
Cancer Res 1992 ; 52 : 5485s-5488s.

215-ZAHM SH, WEISENBURGER DD, BABBITT PA, SAAL RC, VAUGHT JB,
CANTOR KP, BLAIR A.

A case control study of non-Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in eastern Nebraska.

Epidemiology 1990 ; 1 : 349-356.

216-ZAHM SH, WEISENBURGER DD, CANTOR KP, HOLMES FF, BLAIR A.

The role of the herbicide atrazine in the development of non-Hodgkin's lymphoma : results from three case-referent studies. [see comments]

Scand J Work Environ Health 1993 ; 19 : 108-114.

217-ZAHM SH, WEISENBURGER DD, HOLMES FF, CANTOR KP, BLAIR A.

Tobacco and non Hodgkin's lymphoma : combined analysis of three case-control studies (United States).

Cancer Causes Control 1997 ; 8 : 159-166.

218-ZAHM SH, WEISENBURGER DD, SAAL RC, VAUGHT JB, BABBIT PA, BLAIR A.

The role of agricultural pesticide use in the development of non-Hodgkin's lymphoma in women.

Arch Environ Health 1993 ; 48 : 353-358.

219-ZHENG W, DOYLE TJ, KUSHI LH, SELLERS TA, HONG CP, FOLSOM AR.

Tea consumption and cancer incidence in a prospective cohort study of postmenopausal women.

Am J Epidemiol 1996 ; 144 : 175-182.

220-ZHUANG SM, EKLUND LK, COCHRAN Ch, RAO GN, WISEMAN RW,
SÖDERKVIST P.

Allelotype analysis of 2', 3'-Dideoxycytidine and 1, 3 Butadiene induced lymphomas in B6C3F1 mice.

Cancer Res 1996 ; 56 : 3338-3343.

221-ZUCKERMAN T, ZUCKERMAN E, DOUER D, FONG TL, NATHWANI BN,
VELANKAR M, GUTEKUNST K, OJAN GD, LEVINE AM.

Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non Hodgkin's lymphoma.

Blood 1996 ; 88 (10 suppl. 1) : 877.

TABLE DES MATIERES

PLAN	9
INDEX DES ABREVIATIONS	10
INDEX DES TABLEAUX.....	10
INDEX DES FIGURES	11
INTRODUCTION	13
CHAPITRE 1 - DEFINITION ET CLASSIFICATIONS.....	15
I - DEFINITION	15
II - MOYENS D'ETUDE DES LYMPHOMES	15
A - Histopathologie	15
B - Immunohistochimie	16
C - Cytogénétique.....	16
D - Biologie moléculaire	17
III - CLASSIFICATIONS.....	18
A - La Formulation à usage clinique (Working Formulation 1981)	19
B - La classification de Kiel actualisée (1988) (tableau 3).....	21
C - La classification de la "REAL" (1994) (tableau 4).....	21
CHAPITRE 2 - ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES	25
I - BILAN DES LYMPHOMES.....	25
A - Clinique.....	25
B - Biologique	26
C - Radiologique	27
D - Autres.....	27
II - ORGANES LYMPHOIDES.....	30
A - Localisations ganglionnaires et spléniques	30
B - LMNH primitifs du médiastin	30
C - Lymphomes médullaires.....	31
III - ORGANES NON LYMPHOIDES	31
A - LMNH primitifs du tube digestif (LPTD)	32
B - LMNH primitifs pulmonaires.....	32
C - LMNH primitifs cutanés.....	33
D - LMNH primitifs du système nerveux central	33
E - Autres localisations de LMNH primitifs	34
IV - PRINCIPES THERAPEUTIQUES	35
A - Lymphomes de faible grade de malignité	35
1. Formes localisées.....	35
2. Formes étendues.....	36
B - Lymphomes de haut grade de malignité	37

CHAPITRE 3 - FACTEURS ETIOLOGIQUES ET RISQUES PROFESSIONNELS.....	38
I - FACTEURS TOXIQUES.....	39
A - <i>Les pesticides et l'élevage</i>	39
1. Les herbicides :.....	40
2. Insecticides :.....	42
3. Fongicides et fumigants :.....	42
4. Cas particulier de l'élevage :.....	42
5. Discussion globale :.....	43
B - <i>Solvants et produits chimiques</i>	45
C - <i>Poussières et particules</i>	47
D - <i>Produits de coloration pour cheveux</i>	48
II - FACTEURS INFECTIEUX.....	49
A - <i>Les virus</i>	49
1. Le Virus Epstein Barr Virus (EBV).....	49
2. Le Virus de l'Immunodéficience humaine (VIH).....	51
3. Le Virus Human T cell Leukemia/lymphoma 1 (HTLV-1).....	52
4. Le Virus de l'hépatite C (VHC).....	52
B - <i>Helicobacter Pylori (HP)</i>	54
III - FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX.....	55
A - <i>Alimentation</i>	55
B - <i>Soleil et rayonnements ultra-violets (UV)</i>	56
C - <i>Tabac</i>	58
D - <i>Champs électromagnétiques, lignes haute tension et réseau de transmission</i>	58
IV - FACTEURS IATROGENES.....	60
A - <i>Médicaments</i>	60
B - <i>Transfusions</i>	61
C - <i>Radiations</i>	61
V - ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES.....	62
A - <i>Déficits immunitaires et Maladies auto-immunes</i>	62
B - <i>Asbestose et mésothéliome</i>	63
C - <i>Syndrome de fatigue chronique</i>	63
CHAPITRE 4 - MATERIEL ET METHODES.....	65
I - MATERIEL.....	65
A - <i>Population étudiée</i>	65
B - <i>Population témoin</i>	65
II - METHODES.....	66
A - <i>Population étudiée</i>	66
B - <i>Technique de recueil des données</i>	66
C - <i>Classement socioprofessionnel</i>	67
D - <i>Analyse statistique des données</i>	68
CHAPITRE 5 - RESULTATS.....	69
I - ETUDE DESCRIPTIVE.....	69
A - <i>Populations étudiées</i>	69
B - <i>Facteurs de risques</i>	72
1 - Antécédents médicaux, désordres immunologiques, syndromes inflammatoires.....	72
2 - Sérologies virales et Helicobacter pylori.....	73
3 - Facteurs de risque environnementaux, iatrogènes et habitudes de vie.....	74
4 - Facteurs professionnels.....	76
II - ETUDE CAS-TEMOINS.....	77
A - <i>Populations étudiées</i>	77
B - <i>Facteurs environnementaux, iatrogènes et habitudes de vie</i>	77
C - <i>Facteurs professionnels</i>	79
III - COMPARAISONS.....	81
IV - ANALYSE MULTIVARIEE.....	82

CHAPITRE 6 - DISCUSSION	84
CONCLUSION.....	90
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	96
SERMENT D'HIPPOCRATE	134

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes disciples, 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.

BON A IMPRIMER N° 59

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

FRITSCH (Florence). - Facteurs de risque professionnels et environnementaux des lymphomes malins non Hodgkiniens. A propos d'une étude cas-témoin réalisée dans le Limousin. - p. 134; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd ; Limoges ; 1997).

RESUME :

Les lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH) sont des proliférations malignes de cellules lymphoïdes. L'intérêt particulier porté aux LMNH au cours de ces dernières années s'explique par l'augmentation de leur incidence, l'amélioration des connaissances sur leurs mécanismes de développement et les progrès thérapeutiques observés dans certaines formes. Plusieurs facteurs étiologiques sont déjà connus mais ne peuvent expliquer à eux seuls la progression de l'incidence. De nombreuses études épidémiologiques, souvent contradictoires, ont mis en évidence différents facteurs de risque professionnels et environnementaux qui pourraient être impliqués dans la physiopathologie des LMNH.

Nous avons réalisé une étude cas-témoin sur le service d'Hématologie Clinique du CHRU de Limoges. Cette étude comportait l'analyse de 75 cas et de 150 témoins. Nous nous sommes particulièrement intéressés aux facteurs professionnels, environnementaux et habitudes de vie. Le but de ce travail était de rechercher des facteurs de risque associés. Les résultats de notre travail montrent l'existence de facteurs de risque significativement associés à la survenue des lymphomes. Nous retrouvons ainsi deux modèles logistiques pertinents associant pour l'un l'exposition aux lignes haute tension, à la consommation d'alcool, à l'amiante, aux bois traités ou non et le travail dans la métallurgie, pour l'autre l'exposition aux lignes haute tension, à la consommation d'alcool, aux bois traités ou non, le travail dans la métallurgie et la profession de routier. Cependant, en raison de faibles effectifs dans chaque catégories, ces résultats sont à considérer avec prudence. De nouvelles études épidémiologiques prospectives pourraient peut-être permettre de conclure.

Mots clés :

Epidémiologie
Lymphomes malins non Hodgkiniens
Facteurs de risque professionnels
Facteurs de risque environnementaux

JURY : Président : Monsieur le Professeur DUMONT Daniel.
Juges : Madame le Professeur BORDESSOULE Dominique.
: Monsieur le Professeur BROCHARD Patrick.
: Monsieur le Professeur PUJOL Michel.