



ⵜⴰⵎⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⵓⵔⴰⵎ ⵏ ⵎⴰⵔ ⵏ ⵓⵎⴰⵎⴰⵔ ⵏ ⵓⵎⴰⵎⴰⵔ  
 Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
 ⵜⴰⵎⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵎⴰⵔ ⵏ ⵓⵔⴰⵎ ⵏ ⵎⴰⵔ  
 FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 163/19

# LYMPHOME DIGESTIF PRIMITIF (à propos de 08 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/07/2019

PAR

Mlle. AHCHARI KAOUTAR

Née le 08 mars 1993 à Mirt

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Lymphome malin non hodgkinien – Digestif – MALT- H.Pylori – Localisation gastrique  
 Endoscopie – Biopsie – Immunohistochimie – Eradication de l'H.Pylori

JURY

M. CHOHO ABDELKRIM .....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Chirurgie Générale	
M. ZAINOUN BRAHIM.....	} JUGES
Professeur de Radiologie	
M. HASBI SAMIR.....	
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. SINAA MOHAMED.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
Mme. BENAISSA LAILA.....	
Professeur assistant de Radiologie	

# LA LISTE DES ABREVIATIONS

<b>Ac</b>	: Anticorps.
<b>ACVBP</b>	: Adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone
<b>ADP</b>	: adénopathie
<b>ATCD</b>	: antécédent
<b>BALT</b>	: tissu lymphoïde associé aux bronches
<b>Bcl-2</b>	: B cell lymphoma 2
<b>Bcl6</b>	: B cell lymphoma 6
<b>BOM</b>	: biopsie ostéo-médullaire
<b>CD</b>	: Cluster of differentiation
<b>CHOP</b>	: cyclophosphamide-hydroxyadriamycine-oncovin-prednisone
<b>CTAP</b>	: cervico-thoraco-abdomino-pelvien
<b>EBV</b>	: Epstein Barr virus
<b>EE</b>	: écho-endoscopie
<b>EGILS</b>	: étude européenne du lymphome gastro-intestinal
<b>ETT</b>	: échographie trans-thoracique
<b>FDG</b>	: 2-fluoro-2-Déoxy-D-Glucose
<b>FFCD</b>	: fédération francophone de cancérologie digestive
<b>FISH</b>	: hybridation in situ en fluorescence
<b>FOGD</b>	: Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
<b>GALT</b>	: tissu lymphoïde associé au tube digestif
<b>GELA</b>	: Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte
<b>GELD</b>	: groupe d'étude des lymphomes digestifs
<b>Gy</b>	: Gray
<b>HCl</b>	: Le Chlorure d'Hydrogène

<b>HIV</b>	: virus d'immunodéficience humaine
<b>HP</b>	: Helicobacter pylori
<b>HTLV-1</b>	: Virus T-lymphotropique humain type 1
<b>HVB</b>	: hépatite virale B
<b>HVC</b>	: hépatite virale C
<b>IELSG</b>	: groupe d'étude international sur le lymphome extra-nodal
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline
<b>IHC</b>	: immunohistochimie
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>IPI</b>	: Index pronostique international
<b>IPP</b>	: inhibiteur de la pompe à proton
<b>LB</b>	: lymphome de burkitt
<b>LBDGC</b>	: lymphome B de grandes cellules diffuse
<b>LCR</b>	: liquide céphalo-rachidien
<b>LDH</b>	: lactate déshydrogénase
<b>LG</b>	: lymphome gastrique
<b>LM</b>	: lymphome du manteau
<b>LMNH</b>	: lymphome malin non hodgkinien
<b>LNH</b>	: lymphome non hodgkinien
<b>LPD</b>	: lymphome primitif digestif
<b>LPTD</b>	: lymphome primitif du tube digestif
<b>MALT</b>	: tissu lymphoïde associé aux muqueuses
<b>MI</b>	: membre inférieur
<b>NFS</b>	: numération formulaire sanguine
<b>OMS</b>	: organisation mondiale de la santé
<b>ORL</b>	: oto-rhino-laryngé

**PDV** : perdue de vue

**R-CHOP** : rituximab-cyclophosphamide-hydroxyadriamycine-oncovin-prednisone

**R-ESHAP** : rituximab-étoposide-solumedrol-cytarabine-cisplatine

**R-GEMOX** : rituximab- gemcitabine et oxaliplatine

**RT-PCR** : Reverse transcriptase-réaction en chaine par polymérase

**TDM** : tomodensitométrie

**TRT** : traitement

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

**VS** : vitesse de sédimentation

**WHO** : World Health Organization

# SOMMAIRE

## ETUDE THEORIQUE

I. INTRODUCTION .....	10
II. Rappel anatomique et histologique du tube digestif.....	11
A. LE PHARYNX.....	13
B. L'Œsophage.....	13
C. L'ESTOMAC :.....	14
D. L'INTESTIN GRÊLE.....	16
E. LE COLON.....	19
F.L'APPENDICE.....	20
G. LES ORGANES ANNEXES.....	20
1.Les Glandes salivaires.....	20
2.Le pancréas.....	20
3.Le foie.....	20
III. RAPPEL HISTOLOGIQUE DU TISSU LYMPHOÏDE .....	23
A. HISTOLOGIE : .....	23
1.ORGANISATION DU TISSU LYMPHOÏDE : .....	23
2.HISTOPHYSIOLOGIE DU TISSU LYMPHOÏDE ASSOCIE AU TUBE DIGESTIF:.....	32
B. LA DIFFÉRENCIATION DES LYMPHOCYTES B .....	33
1. L'ontogénie des lymphocytes B .....	34
2. LES MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES DE LYMPHOCYTES B SECONDAIRES A UNE STIMULATION ANTIGÉNIQUES :.....	38
C. DIFFÉRENCIATION DES LYMPHOCYTES T :.....	39
1. l'ontogénie DES LYMPHOCYTES T: .....	39
2. LES MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES DES LYMPHOCYTES T SECONDAIRES A UNE STIMULATION ANTIGÉNIQUE :.....	42
D. LES CELLULES NK : .....	43
IV. CLASSIFICATION .....	43
A. Historique : .....	43
B. La classification histo-pathologiques des lymphomes .....	47
C. Classifications à but pronostic .....	50
1. Facteurs liés aux aspects morphologiques:.....	50
2. Facteurs pronostics liés au patient: .....	51

3. Facteurs pronostics liés à la masse tumorale: .....	51
4. Paramètres liés au traitement.....	53
5. Index pronostics: .....	53
6. Facteurs pronostiques intervenant dans les lymphomes folliculaires : .....	56
7. Classification de Murphy des lymphomes de Burkitt : .....	57
V. Etude épidémiologique .....	58
A. Epidémiologie : .....	58
B. Etiopathogénie .....	59
1. Facteurs de risque : .....	59
VI. CLINIQUE.....	64
A. Signes fonctionnels : .....	64
1. Douleurs abdominales : .....	64
2. Nausées et vomissements : .....	65
3. Troubles de transit : .....	65
4. Les autres signes: .....	65
B. Signes généraux : .....	65
C. Signes physiques : .....	65
D. Les formes découverte à l'occasion d'une complication: .....	66
VII. PARACLINIQUE.....	67
A. Bilan à visée diagnostique:.....	67
1. Endoscopie : .....	67
2. Echoendoscopie : .....	69
3. L'étude histologique de la biopsie : .....	69
4. L'étude immuno-histochimique : .....	70
5. diagnostic de l'infection à HP .....	70
6. Biologie : .....	72
C. Bilan à visée thérapeutique .....	73
1. L'examen clinique .....	74
2. RADIOLOGIE .....	74
3. Echographie ;.....	75
4. TDM : .....	76
5. IRM :.....	78
6. La tomographie par émission de positons (TEP).....	78
7. les autres examens complementaires .....	79

VIII. ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES .....	81
A. Lymphomes gastro-intestinaux B (LGIB).....	81
1. Lymphome de la zone marginale du MALT : .....	81
2. Maladie des chaînes légères alpha : immunoproliférative small intestinal disease (IPSID) : .....	87
3. Lymphome B diffus à grandes cellules :.....	88
4. Lymphome à cellules du manteau ou polypose lymphomateuse (LCM): .....	90
5. Lymphome folliculaire:.....	93
6. Lymphome de Burkitt .....	97
B. Lymphomes gastro-intestinaux T: .....	99
1. Lymphomes T intestinaux associés à une entéropathie (EATCL ou EATL).....	99
2. Lymphomes T intestinaux sans entéropathie .....	101
3. Autres types de lymphomes T .....	102
C. Les lymphomes associés à un déficit immunitaire:.....	103
D. Histologie du lymphome hépatique .....	103
1. Lymphomes à forme tumorale :.....	103
2. Infiltration lymphomateuse diffuse sans adénopathies :.....	104
3. Lymphome et insuffisance hépatocellulaire sévère :.....	105
 IX. TRAITEMENT.....	 106
A. But .....	106
B. Moyens thérapeutiques.....	106
1. Traitement de l'éradication de l'HP .....	106
2. Chirurgie .....	112
3. chimiothérapie.....	112
4. Rituximab.....	117
5. Radiothérapie .....	118
C. Stratégie thérapeutique .....	119
1. Lymphomes B gastriques .....	119
2. Lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBC) .....	125
3. LYMPHOMES B INTESTINAUX.....	128
4. LYMPHOMES T INTESTINAUX .....	134
D. Lymphome du foie.....	136
1. La chirurgie : .....	136

2. Chimiothérapie .....	137
3. Radiothérapie : .....	138
4. Autres pistes du traitement : .....	139
X. EVOLUTION .....	141
A. 1-Extension .....	141
B. Rémission.....	143
C. Surveillance .....	143
1. Risque de rechute .....	144
2. Surveillance des effets secondaires tardifs : .....	144
<b>ETUDE PRATIQUE</b>	
I. MATERIELS ET METHODES.....	148
A. OBJECTIFS DE L'ETUDE : .....	148
B. MATERIELS : .....	148
C. Méthodes .....	154
1. les prélèvements.....	154
2. Histologie standard : .....	155
3. Immunohistochimie : .....	156
4. Cytogénétique et biologie moléculaire : .....	158
II. RESULTATS.....	159
A. Epidémiologie descriptive .....	159
1. Age et sexe .....	159
B. Epidémiologie analytique .....	161
1. Facteurs de risque .....	161
2. Etude clinique.....	161
3. Etude paraclinique .....	164
4. La stadification pré-thérapeutique.....	172
5. TRAITEMENT .....	173
6-Evolution .....	174

<b>DISCUSSION</b> .....	
I. EPIDEMIOLOGIE.....	176
A. Fréquence: .....	176
B. Age et sexe .....	177
C. Localisation .....	178
II. CLINIQUE.....	179
III. paraclinique .....	180
A. Les aspects endoscopiques .....	180
1. Estomac.....	180
2. colo-rectum : .....	180
IV. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	181
A. Répartition selon le phénotype :.....	181
B. Répartition du phénotype selon la localisation :.....	182
C. Recherche de l'HP.....	182
V. CLASSIFICATION SELON L'EXTENTION .....	183
VI. TRAITEMENT ET EVOLUTION .....	184
A. Lymphomes de la zone marginale du MALT:.....	184
B. Lymphomes B diffus à grandes cellules .....	186
C. lymphome du foie.....	188
VII. conclusion.....	190
<b>Résumé</b> .....	192
<b>Annexe</b> .....	199
<b>Bibliographie</b> .....	202



# INTRODUCTION

## I. INTRODUCTION

Les lymphomes non Hodgkiniens (LNH) correspondent à des proliférations malignes monoclonales de cellules des lignées lymphocytaires B ou T ou NK.

Les LNH extra-ganglionnaires vont se développer à partir du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT), qu'il soit normalement présent dans l'organe (intestin grêle, colon, poumon) ou acquis au cours d'une inflammation chronique (estomac, thyroïde, glandes salivaires).

Les LPD se définissent comme des lymphomes dont la présentation initiale est révélée par une symptomatologie digestive, quel que soit son siège (au niveau du tube digestif ; cavité buccale, pharynx, œsophage, estomac, grêle, colon, rectum ou au niveau des glandes digestives annexes ; glandes salivaires, pancréas, foie) en absence de localisation ganglionnaire antérieurement connue.

Actuellement, on considère comme primitif tout lymphome dont la première expression clinique et la principale localisation sont digestives, même si les explorations complémentaires (biopsie médullaire, biopsie hépatique ou autres...) révèlent une atteinte microscopique extra digestive [1]

La richesse en formation lymphoïde du tube digestif fait que, les LPD viennent à la tête des lymphomes extra-ganglionnaires dont ils forment plus que le tiers (36%) et ils représentent 12,5 % de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens, touchant par ordre de fréquence décroissant l'estomac, l'intestin grêle, le pharynx, le côlon et l'œsophage plus rarement le foie, les glandes salivaires et le pancréas. [2]

Dans les pays occidentaux, les localisations gastriques sont les plus souvent rencontrées, suivies de celles du grêle et du colo-rectum et plus rarement celle du foie et de l'œsophage.

L'âge moyen de leur survenue est entre 50 et 70 ans. Les lymphomes B (90%) sont plus fréquents que les lymphomes T (10%).[3]

L'étiologie reste inconnue, mais de nombreux facteurs prédisposant ont été incriminés

Les lymphomes primitifs du tube digestif regroupent différentes entités anatomo-cliniques qu'il convient de bien connaître, car leur origine cellulaire et leur présentation clinique, conditionnent leur évolution et leur traitement.

L'objectif de ce travail rétrospectif est de mettre le point sur les différents aspects épidémiologiques, les caractéristiques cliniques, radiologiques, histologiques, évolutives et thérapeutiques des lymphomes malins digestif primitifs, en insistant sur les difficultés diagnostiques posées par ces tumeurs notamment à la phase initiale de leur développement à travers une série de 8 patients faite de 6 cas de lymphome gastrique , un cas de lymphome colique et un seul cas de lymphome du foie colligés à l'hôpital militaire Molay Ismail de Meknès sur une période de 6 ans allant de janvier 2013 à décembre 2018

## **II. Rappel anatomique et histologique du tube digestif** [3-4-5-6]

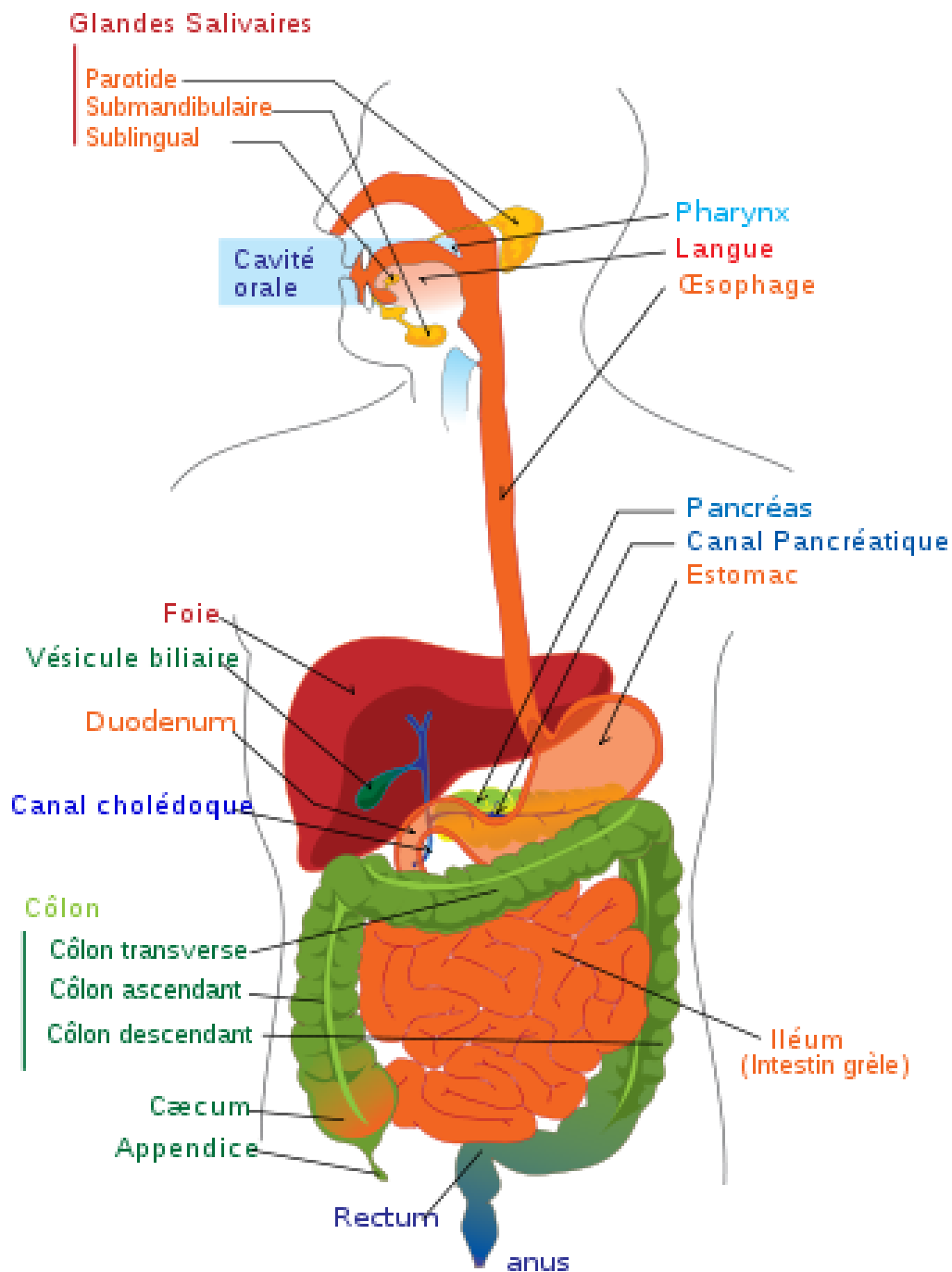
Le tube digestif est un tube creux qui s'étend de la cavité buccale à l'anus. Il est constitué :

- **d'un tube digestif** = bouche, pharynx, œsophage, estomac, intestin grêle, gros intestin, anus
- **d'organes digestifs annexes** = dents, langue, vésicule biliaire, glandes digestives (glandes salivaires, foie et pancréas)

Il assure la Transformation mécanique et chimique des aliments en vue de leur absorption, Le système digestif remplit cinq fonctions essentielles : L'ingestion, Le péristaltisme, La digestion, L'absorption et La défécation.

Du point de vue histologique, l'organisation des tissus qui forment la paroi du tube digestif depuis l'œsophage jusqu'au canal anal est fondamentalement la même.

La paroi digestive comporte quatre couches concentriques qui sont, du dedans au dehors : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et l'adventice.



**FIGURE 01 : Schéma du système digestif [7]**

## A. LE PHARYNX

C'est le « Carrefour aéro-digestif », De la superficie à la profondeur on trouve:

- Une muqueuse
- Le fascia pharyngo-basilaire
- Les muscles constricteurs, au nombre de 3 : supérieur, moyen, inférieur.
- Les muscles élévateurs du pharynx
- Le fascia bucco-pharyngien

Le pharynx intervient dans : La déglutition, La respiration, La phonation et L'audition.

## B. L'ŒSOPHAGE

Est un conduit musculo-membraneux d'environ 25 cm qui assure le transport grâce au phénomène du péristaltisme des aliments depuis le pharynx jusqu'à l'estomac. Il Traverse le médiastin thoracique, le diaphragme et débouche dans l'estomac au niveau du cardia

Composé de 4 couches :

- La muqueuse : épithélium pavimenteux contenant les glandes à mucus. Non équipé pour résister aux reflux acides du contenu gastrique
- La sous muqueuse : tissu conjonctif riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques, fibres nerveuses et fibres élastiques
- La musculieuse : couche circulaire + couche longitudinale : mélange et propulsion des aliments dans le tube digestif (péristaltisme)

- tissu conjonctif fibreux.

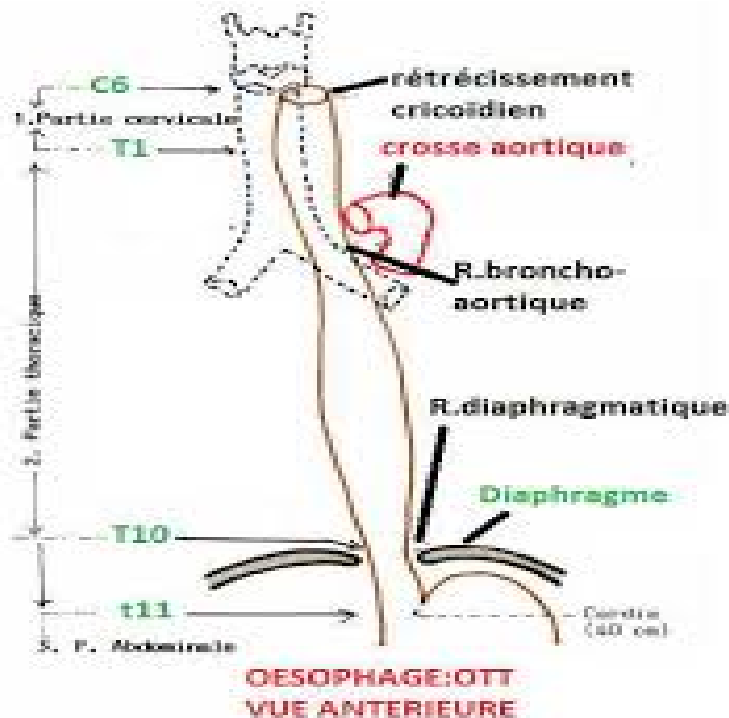


FIGURE 02 : vue antérieure de l'œsophage [8]

### C. L'ESTOMAC :

Poche musculaire en forme de J situé dans la partie supérieure et postérieure de l'abdomen entre œsophage et duodénum au niveau de l'hypochondre gauche et de l'épigastre

Le fundus et le corps sont les zones excrétrices d'acides chlorhydriques, de pepsine et de mucus

L'antrum contient des glandes sécrétant la gastrine (hormone peptidique)

Plusieurs couches :

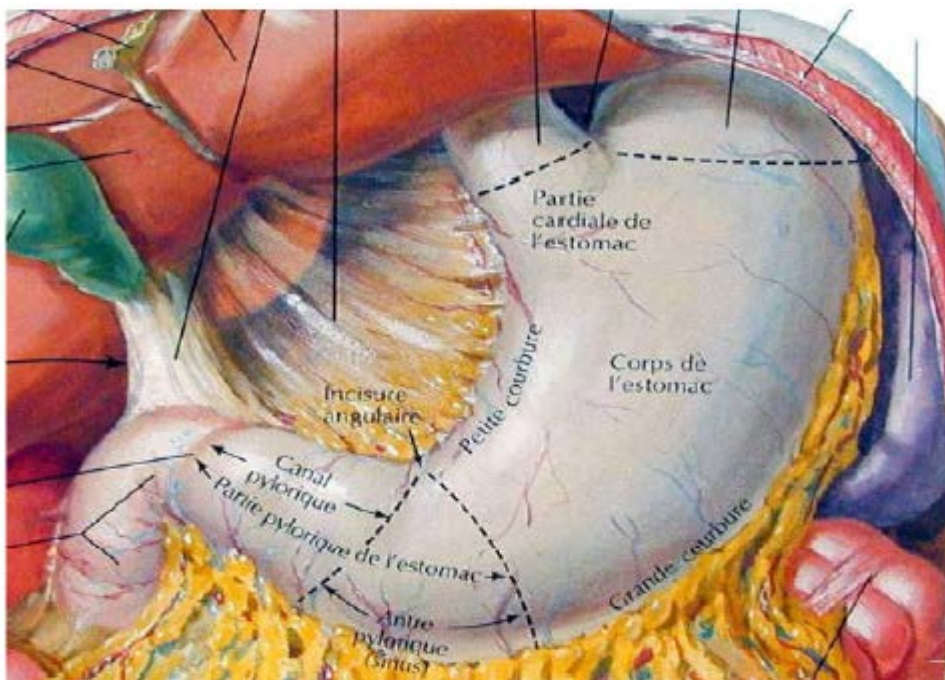
- **Muqueuse** : épithélium cylindrique présentant de profonds replis et ponctuée de cryptes conduisant aux glandes gastriques

Elle contient :

- Des **glandes à mucus** : sécrétion du mucus gastrique à base de mucine.

Rôle protecteur de la muqueuse contre l'acidité de ses propres ferments.

- Des **cellules sécrétrices** : HCl, enzymes, hormones (gastrine)
- **La sous muqueuse** (idem que pour l'œsophage)
- **La musculuse** : ensemble de muscles circulaires et longitudinaux mais aussi oblique : pétrissage par malaxage et succession d'ondes péristaltiques
- **La séreuse** : qui est formée de péritoine ; elle recouvre la quasi-totalité de la surface de l'estomac.



**FIGURE 03** : Image montrant les différentes portions de l'estomac [5]

### **Rôle de l'estomac :**

Transformation des aliments à l'état de chyme (par mixage/malaxage) semi liquide afin de les rendre acceptables par l'intestin. L'agent de cette transformation est le suc gastrique. Il active les enzymes protéolytiques Facilite la dégradation des lipides (émulsion), et stimule la sécrétion pancréatique : en effet, c'est lorsque l'estomac atteint une certaine acidité que la sécrétion pancréatique est déclenchée (Sherwood, 2006).

## D. L'INTESTIN GRÊLE

L'intestin grêle débute au pylore, limite distale de l'estomac, et se termine à la valvule iléo-caecale, limite proximale du gros intestin. Il se divise en trois parties qui sont :

- **le Duodénum** : (divisé en 4 parties) bile et suc pancréatique
- **Jéjunum** : lieu d'absorption +++
- **Iléon** : absorption moindre mais site sélectif de l'absorption de la B12

Il est le Principal organe de la digestion, il termine le processus de la digestion des protides, glucides et lipides débutés dans la bouche et l'estomac, à l'aide des sécrétions intestinales, pancréatiques et hépatiques

Il assure presque toute l'absorption des nutriments et de l'eau

L'intestin grêle présente des modifications architecturales de sa muqueuse et de sa sous-muqueuse destinées à en accroître la surface d'absorption qui peut atteindre un total de 200m<sup>2</sup> grâce à 3 niveaux de replis :

- Les **valvules conniventes**
- Les **villosités** : replis de la muqueuse des valvules conniventes
- Les **microvillosités** : bordure en brosse des villosités( les cellules absorbantes)
- **L'épithélium** est composé d'une seule couche cellulaire avec 4 types

de cellules :

- ✓ **Entérocytes** : absorbent les nutriments
- ✓ **Cellules caliciformes** : sécrètent le mucus pour favoriser le glissement du chyme
- ✓ **Cellules de Paneth** : rôle de défense contre les bactéries
- ✓ **Cellules endocrines** : sécrètent diverses hormones

- **La muqueuse** de l'intestin grêle est formée par des hauts plis circulaires appelés les valvules conniventes ; sur ces plis se trouvent les villosités qui sont des expansions de la muqueuse, digitiformes ou filiformes qui se projettent dans la lumière intestinale. Entre ces villosités, s'enfoncent les cryptes qui sont des invaginations tubulaires plus courtes que l'on appelle les cryptes ou glande de Lieberkühn .

- **La sous muqueuse** est une trame conjonctive contenant de nombreux types cellulaires. On y trouve en particulier des lymphocytes, des plasmocytes, des mastocytes, des éosinophiles, des macrophages et des fibroblastes. On y trouve aussi de nombreuses cellules ganglionnaires et des fibres nerveuses (plexus de Meissner), ainsi que des structures vasculaires et lymphatiques.

Au niveau du duodénum elle contient des glandes muqueuses tubuleuses composées appelées « glandes de Brunner »

- **La musculature** est composée de deux couches de fibres musculaires longitudinales (externes) et circulaires (internes) .

- **L'adventice** est la tunique conjonctive externe, c'est une couche de cellules mésothéliales provenant du péritoine viscéral en forme de séreuse.

- **Le tissu lymphoïde de l'intestin grêle :**

Au niveau de l'extrémité distale de l'iléon, les replis de la muqueuse de l'intestin grêle diminuent de plus en plus. Une particularité de l'iléon est la présence de nombreux follicules lymphoïdes, qui sont le plus petit niveau des ganglions lymphatiques, dont la mission est de rendre inoffensifs les agents pathogènes présents .Ces nombreux follicules lymphoïdes sont désignés sous le nom de plaques de Peyer (PP).

Le peuplement de la muqueuse intestinale en lymphocytes effecteurs est en grande partie initié dans les PP par les antigènes intra-luminaux .

Les particularités anatomiques de ces formations lymphoïdes expliquent leur rôle important dans l'initiation des réponses immunitaires intestinales [9] ,Les PP sont constituées d'un nombre variable de follicules B (20-300) contenant un centre germinatif où s'activent et prolifèrent les lymphocytes B. Ceux-ci sont séparés par des zones inter-folliculaires spécialisées dans la sensibilisation des LT et sont surmontés par le dôme, riche à la fois en lymphocytes B et T et en macrophages. La région du dôme, dépourvue de villosités, fait directement saillie dans la lumière intestinale. Elle est recouverte par un épithélium spécialisé qui favorise l'entrée des antigènes.

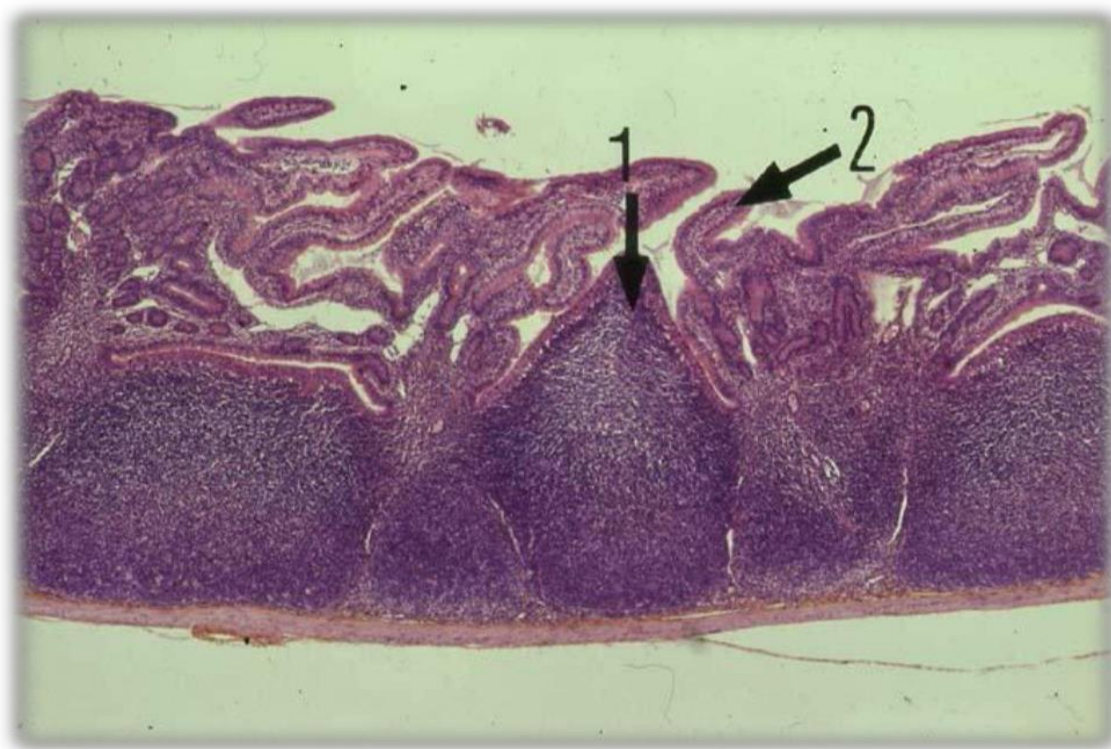


FIGURE 04 : L'image d'une plaque de Peyer [10].

## E. LE COLON

Composé de plusieurs segments :

- Caecum
- L'appendice
- Le côlon ascendant
- Le côlon descendant
- Le côlon transverse
- Le côlon sigmoïde
- Le rectum (ampoule rectale et canal anal)

### Histologie :

- Structure semblable aux autres organes du tube digestif
- Muqueuse épaisse avec de nombreuses cellules à mucus

### Rôles :

- Fonction de **motricité** : stockage et brassage des matières grâce à des mouvements de contraction segmentaire et propulsion des matières vers le rectum par des mouvements longitudinaux
- Fonction d'**absorption** : résorption d'eau au niveau des entérocytes du colon droit
- Fonction de **sécrétion** : notamment du mucus des cellules caliciformes qui protège la muqueuse
- Fonction de **digestion** : assurée par la flore bactérienne, iodophile dans le colon droit (destruction de la cellulose), de putréfaction dans le colon gauche (destruction des débris cellulaires, des mucines et des protéines exsudées).

## F. L'APPENDICE

C'est un prolongement du caecum ayant une structure d'organe lymphoïde.

A son niveau, la muqueuse a perdu ses villosités ; la sous muqueuse est le siège de follicules lymphoïdes qui traversent la muscularis mucosae et viennent se terminer dans le chorion de la muqueuse. Ils sont repartis sur tout le pourtour de l'organe. La musculature est peu épaisse.

## G. LES ORGANES ANNEXES

### 1. Les Glande salivaire

### 2. Le pancréas

Il est situé contre la paroi postérieure de l'abdomen et comprend trois parties : la tête entourée par le cadre duodénal, le corps et la queue. C'est une glande amphicrine hétérotypique (à la fois endocrine et exocrine composée d'éléments distincts) le pancréas exocrine élabore des enzymes, les zymogènes: trypsine, chymotrypsine, amylase, lipase et le pancréas endocrine; les îlots de Langerhans qui sécrète les hormones qui régule le métabolisme des glucides.

### 3. Le foie

Grosse glande située au-dessous de la coupole diaphragmatique divisée en plusieurs lobes : un grand lobe (à droite), un petit lobe (à gauche) Et sur la face inférieure/viscérale : lobe Spigel et lobe carré. Entre ces lobes : le hile hépatique (= pédicule hépatique), composé de la veine porte, de l'artère hépatique, des branches droite et gauche du canal hépatique

- **Le lobule hépatique** = groupement d'hépatocytes (cellule hépatique), ordonné en prisme. A chaque angle de ces prismes, 3 hépatocytes sont en contact. Cette zone de contact est l'espace porte. Chaque espace porte est constitué d'une branche de l'artère hépatique, d'une branche de la veine porte et d'un canalicule biliaire

- Le foie est un organe très vascularisé .

## HISTOLOGIE :

C'est une glande volumineuse amphicrine homotypique : les hépatocytes ont une fonction exocrine qui est la sécrétion de bile et une fonction endocrine correspondant à la libération dans le sang de nombreuses substances. Le foie est situé dans le quadrant supérieur droit de la cavité abdominale. Il est placé en dérivation sur la circulation veineuse et va agir comme un filtre.

- Il est entouré par une capsule conjonctive très fine appelée capsule de Glisson.

L'organisation en lobules hépatiques séparés par des cloisons de tissu conjonctif, limité à des petites zones triangulaires contenant un canal biliaire, une branche de l'artère hépatique et une branche de la veine porte et appelés espaces porte (encore appelés espaces porto-biliaires de Charcot ou espace de Kiernan)

- L'organisation des lobules est déterminé par **l'organisation du réseau vasculaire**

Les hépatocytes sont disposées en travées (travées de Remak) séparées les unes des autres par les capillaires sinusoides. Ces capillaires sont séparés des hépatocytes par un espace appelé espace de Disse. Dans la lumière des capillaires on trouve des **cellules de Kupffer**, appartenant aux cellules macrophagiques mononucléées. Elles possèdent des prolongements cytoplasmiques qui recouvrent le pôle apical des cellules endothéliales

- La bile s'écoule vers le tube digestif par les voies biliaires extrahépatiques principale (canal hépatique puis canal cholédoque) et accessoire (vésicule biliaire et canal cystique).
- Les autres faces présentent des systèmes de jonction qui permettent la cohésion des cellules (jonctions serrées et nexus)

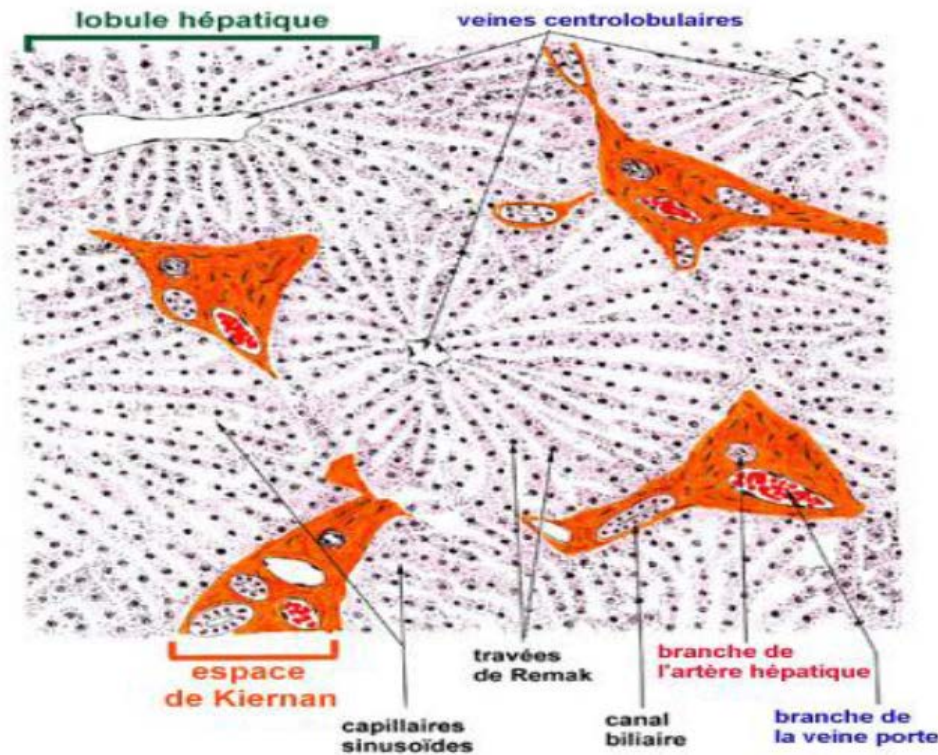


FIGURE 05 : aspect histologique normal montrant le lobule hépatique[11]

### Physiologie du foie :

- Rôle métabolique

- Métabolisme des **glucides** : Si hyperglycémie la glycogénogénèse Si hypoglycémie glycogénolyse ou néoglucogénèse
- Métabolisme des **lipides** : absorption au niveau de l'espace de Disse, de chylomicrons provenant des lipides alimentaires qui sont métabolisées soit vers la production d'énergie soit vers la synthèse de lipoprotéines.
- Métabolisme des **protides** : dégradation des peptides et des acides aminés d'origine intestinale

- Rôle de **détoxification et d'excrétion** : transformation de composés toxiques en dérivés moins nocifs, élimination par voie biliaire ou par voie sanguine, transformation enzymatique au niveau du REL, phagocytose par les cellules de Kupffer, excrétion de l'hémoglobine, excrétion d'hormones qui gagnent la bile par transcytose

- Rôle de **digestion** par la bile qui émulsionne les graisses du bol alimentaire
- Rôle de **synthèse** : albumine, fibrinogène, facteurs de coagulation.

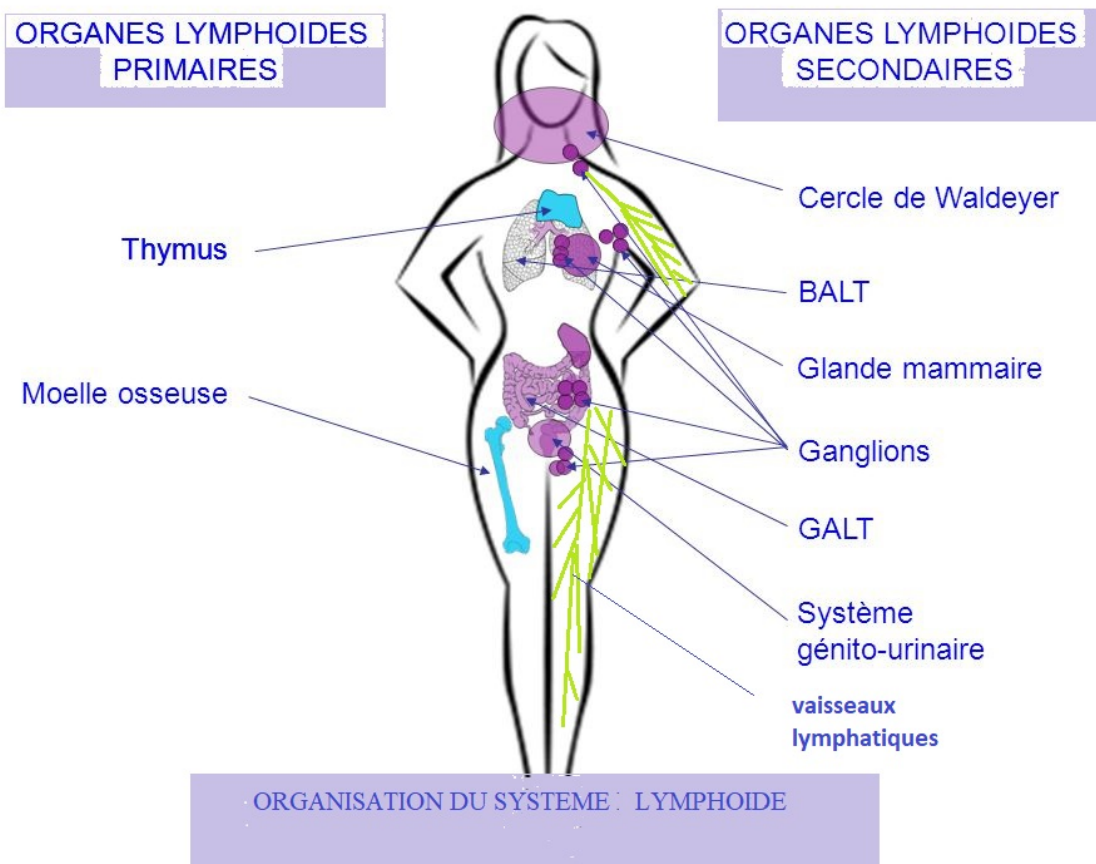
### III. RAPPEL HISTOLOGIQUE DU TISSU LYMPHOÏDE

#### A. HISTOLOGIE : [12–15]

##### 1. ORGANISATION DU TISSU LYMPHOÏDE :

Le tissu lymphoïde représente le lieu de différenciation et de maturation des différentes lignées lymphocytaires.

Ce tissu se répartit soit en organes, soit qu'il forme des infiltrats lymphoïdes diffus.



**FIGURE 06 : ORGANISATION DU SYSTEME LYMPHOÏDE [16]**

a) **LES ORGANES LYMPHOÏDES :**

**Ils se distinguent en deux groupes**

(1) **LES ORGANES LYMPHOÏDES CENTRAUX :**

**Ce sont des lieux de production, de différenciation et de maturation des cellules lymphoïdes, ils correspondent à :**

(a) **La MOELLE OSSEUSE**

Elle occupe les cavités médullaires des os plats et des épiphyses des os longs. Elle présente le Siège de l'hématopoïèse et de la différenciation des lymphocytes B .Sous l'influence de leur environnement et de facteurs hormonaux, les cellules souches hématopoïétique multipotentes CSH ont la capacité de se multiplier à l'infini et de se différencier soit en lignée myéloïde ou en lignée lymphoïde. Tout le développement et la maturation des lymphocytes B a lieu dans la moelle osseuse, en revanche les lymphocytes T immatures (précurseurs T) quittent la moelle osseuse et terminent leur maturation dans le thymus.

(b) **LE THYMUS**

Est un organe lympho-épithéliale situé dans la partie antéro-supérieur du médiastin, qui atteint son développement maximal à la puberté. Il assure la lymphopoïèse pendant la vie fœtale et la vie néonatale. Il subit une involution à l'âge adulte. Par conséquent, seule une très faible lymphopoïèse y est maintenue. Il joue un rôle primordial dans la différenciation des lymphocytes T qui migrent ensuite vers tous les organes lymphoïdes.

**On distingue 3 zones dans le thymus :**

**LE CORTEX :** est la zone la plus externe au niveau de laquelle se produit la sélection positive des thymocytes ; Il sélectionne les thymocytes en fonction du TCR qu'ils expriment. seuls les thymocytes qui sont capables de reconnaître les

molécules CMH des cellules épithéliales sont retenus. Les autres meurent par apoptose (acquisition de la tolérance au soi).

**LA JONCTION CORTICO-MEDULLAIRE** : est le lieu d'entrée des progéniteurs qui viennent de la moelle et de sortie des cellules matures.

**LA MEDULA** : est la zone la plus interne au niveau de laquelle se produisent l'accumulation des cellules matures et La 2ème sélection (la sélection négative) : Les thymocytes reconnaissant les antigènes du soi associés aux molécules CMH des cellules dendritiques sont éliminés. Seuls les lymphocytes T tolérant le «soi» pourront sortir du thymus par les veinules post-capillaires situées à la jonction de la corticale et de la médullaire, assurant ainsi leur périphérisation vers les organes lymphoïdes secondaires.

## (2) LES ORGANES ET FORMATIONS LYMPHOÏDES PERIPHERIQUES

On distingue des organes lymphoïdes secondaires bien structurés, comme la rate et les ganglions lymphatiques, et des tissus lymphoïdes ; accumulations de cellules lymphoïdes non encapsulées dans un organe, comme les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses. Ils sont organisés pour optimiser les interactions entre les antigènes, les cellules présentatrice d'antigène et les lymphocytes, et ainsi le développement de l'immunité adaptative.

Ils correspondent aux :

### (a) LA RATE

La rate est un organe abdominal intra-péritonéal, situé dans l'hypochondre gauche. Elle n'est pas branchée sur la circulation lymphatique, mais sur la circulation sanguine. On y distingue :

✓ **LA PULPE ROUGE** : est directement localisée sous la capsule et joue un rôle important dans la régulation de la formation et de la destruction des éléments figurés du sang, notamment des hématies et les plaquettes.

✓ **LA PULPE BLANCHE** : donne lieu à des rencontres antigènes-lymphocytes. Elle est située autour des artérioles centrales, et composée d'une zone de cellules T, entourant les artérioles, et d'une zone de cellules B organisée en follicules. Les cellules B naïves forment des follicules primaires, et les follicules secondaires apparaissent après la rencontre entre un antigène et un clone B spécifique. Le follicule secondaire est une zone anatomique particulière appelée centre germinatif où les lymphocytes B activés se différencient en plasmocytes et cellules B mémoires.

(b) **GANGLION LYMPHATIQUE**

✓ Les ganglions lymphatiques se trouvent à la jonction des vaisseaux lymphatiques, le plus souvent groupés en aires ganglionnaires et forment un vaste réseau qui draine et filtre les antigènes qui sont transportés par la lymphe.

✓ Les ganglions lymphatiques sont des formations ovoïdes présentant une face convexe et une face concave, ils sont entourés par une fine capsule conjonctive qui envoie de nombreux prolongements à travers le tissu lymphoïde. À sa face convexe, le ganglion reçoit les vaisseaux lymphatiques afférents qui pénètrent à travers la capsule.

✓ Le hile, situé à la face concave, est le site d'efférence des vaisseaux lymphatiques. Entre les vaisseaux afférents et efférents, la lymphe circule à travers des sinus.

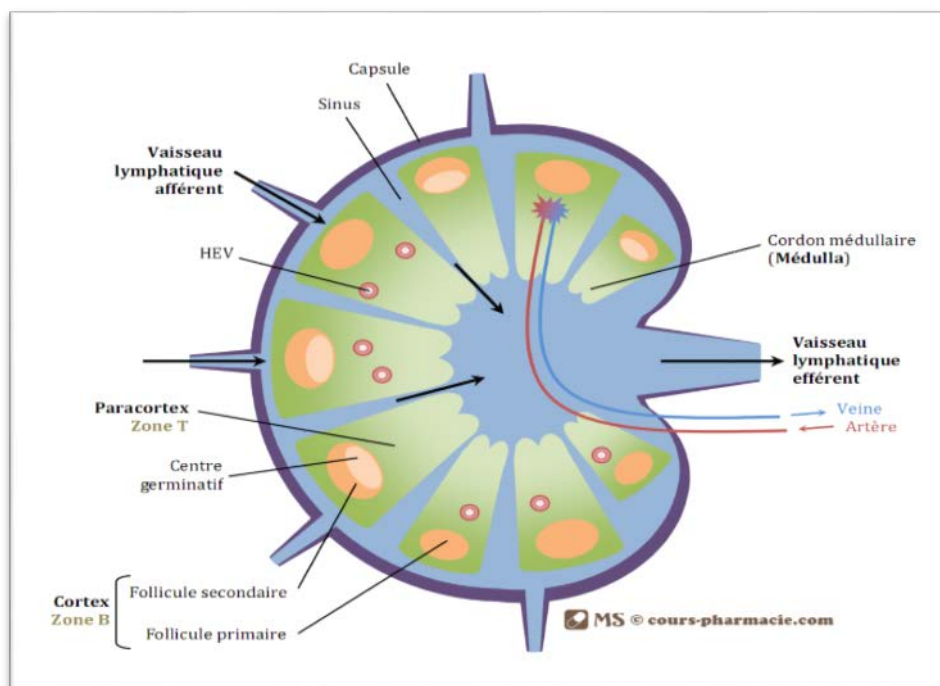
Trois zones peuvent être individualisées au niveau d'un ganglion lymphatique :

✓ **LA ZONE CORTICALE** : externe qui est le siège des lymphocytes B qui sont organisées en follicules primaires et secondaires, comme dans la rate.

✓ **LA ZONE PAROCORTICALE** : qui est le siège des lymphocytes T Le paracortex est riche en cellules présentatrices d'antigènes, qui proviennent de la

peau ou des muqueuses où elles ont capté les antigènes, et arrivent aux ganglions via la lymphe par le canal afférent pour venir les présenter aux lymphocytes, et ainsi les activer. Ces derniers rejoignent les ganglions par le réseau sanguin, et les quittent par le canal lymphatique efférent pour rejoindre le site de l'inflammation où ils vont exercer leurs fonctions effectrices et éliminer les cellules infectées.

- ✓ **LA ZONE MEDULLAIRE** : centrale comportant peu de cellules



**FIGURE 07 : Structure du ganglion lymphatique normal. [12]**

### (3) **LES FOLLICULES PRIMAIRES ET SECONDAIRES**

Les follicules sont des agrégats de lymphocytes et de cellules présentatrices d'antigène. Les ganglions non stimulés contiennent des follicules primaires qui se différencient en follicules secondaires après stimulation antigénique. Les follicules primaires sont constitués de petits lymphocytes B au repos et de cellules folliculaires dendritiques localisées au périphérie du ganglion. Les follicules secondaires sont constitués d'une zone du manteau, en périphérie, le reste du follicule primaire et d'un centre germinatif. Ce centre germinatif présente une zone sombre faite de

centroblastes (grandes cellules, à noyaux non clivés) siège de la prolifération lymphoïde (Les LB activés entrent dans le follicule, et migrent dans la Zone sombre du centre germinatif où se multiplient en Centroblastes IgM<sup>-</sup>, CD5<sup>-</sup> et CD38<sup>+</sup>), et une zone claire siège de transformation des centroblastes en centrocytes et Maturation finale du LB (Plasmocyte et LB mémoire). Les centres germinatifs sont importants pour le développement des cellules B mémoires et pour la réponse anticorps secondaires .

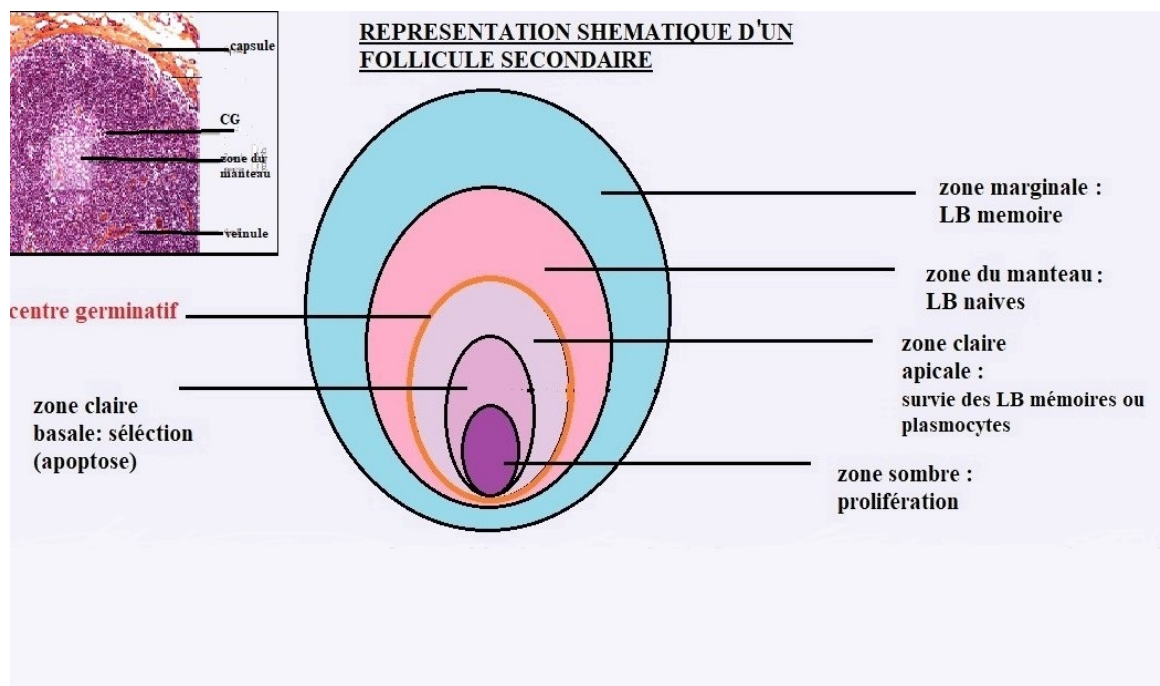


FIGURE 08 : représentation schématique d'un follicule secondaire [17]

## b) LE TISSU LYMPHOÏDE DIFFUS

En plus des tissus lymphoïdes périphériques encapsulés (ganglion et rate), des cellules lymphoïdes se concentrent dans les muqueuses et participent aux défenses de l'organisme.

On les retrouve en Nappes plus ou moins homogènes aux limites mal définies au sein desquelles on peut individualiser des amas arrondis ou ovalaires: les nodules et les follicules.

### c) FORMATIONS LYMPHOÏDES ASSOCIÉES AUX MUQUEUSES

#### Le M.A.L.T. (Mucosa-associated Lymphoid Tissue)

Les muqueuses contiennent des formations lymphoïdes d'autant plus abondantes que le contact avec le milieu extérieur est facile à travers l'épithélium amenant une exposition avec les antigènes. La muqueuse digestive, respiratoire et urogénitale contient un tissu lymphoïde diffus ou des formations lymphoïdes bien individualisées : MALT (mucosa associated lymphoid tissue) étroitement associé aux épithéliums de revêtement. On distingue :

- Le GALT (formations lymphoïdes associées à l'appareil digestif) qui comprend notamment les amygdales (anneau de Waldeyer), les plaques de Peyer situées au niveau de l'iléon et l'appendice.
- Le BALT (formations lymphoïdes associées aux bronches) situé dans la muqueuse des grosses voies aériennes.
- Des lymphocytes B et des plasmocytes disséminés dans le chorion des muqueuses intestinales et respiratoires

### 2. HISTOPHYSIOLOGIE DU TISSU LYMPHOÏDE ASSOCIE AU TUBE

#### DIGESTIF (GUT ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE OU GALT)

Comporte, en plus des cellules lymphoïdes dispersées et des follicules lymphoïdes, les amygdales, l'appendice iléo-caecale et les plaques de Peyer.

#### (a) LES AMYGDALES :

Dont l'ensemble constitue l'anneau de Waldeyer sont des masses de tissu lymphoïde enchâssées dans le chorion de la muqueuse de l'organe où elles siègent ; l'épithélium sus-jacent souvent atrophique et s'invagine dans cette masse en formant des cryptes ; Ces cryptes permettent de piéger les bactéries présentes dans l'oropharynx et de les mettre en contact avec les cellules immunes localisées sous l'épithélium

Le tissu lymphoïde des amygdales est riche : en lymphocytes B et d'autres cellules immunes : les lymphocytes T, les macrophages et les cellules dendritiques.

Les amygdales les plus caractéristiques sont les amygdales palatines, l'amygdale linguale, l'amygdale pharyngée et les amygdales tubaires sont moins bien individualisées.

**(b) LES FOLLICULES LYMPHOÏDES ET LES PLAQUES DE PEYER :**

Les plaques de Peyer sont des amas ovalaires de tissu lymphoïde, de plusieurs centimètres de long, siégeant particulièrement le long du bord libre de la seconde moitié de l'intestin grêle, elles occupent l'espace compris entre l'épithélium et la musculature.

Elles sont donc situées à la fois dans la muqueuse et dans la sous-muqueuse. Elles forment des saillies en forme de dôme dans la lumière intestinale.

Chaque plaque de Peyer comporte des follicules lymphoïdes, au moins cinq, entourés d'une zone marginale surmontée par l'épithélium du dôme.

Le follicule lymphoïde est constitué par :

- ✓ **la zone du manteau** : une couronne de cellules centrocytiques ou cellules du manteau.
- ✓ **Un centre germinatif** : zone de prolifération des cellules B venues de la moelle osseuse par voie sanguine : en immunoblastes puis en centroblastes puis en plasmocytes.
- ✓ **La zone marginale** faite de cellules centrocyte-like.
- ✓ **L'épithélium du dôme**, présente des cellules M ("Multi-fenestrated") : cellules riches en invaginations au niveau du pôle basal au niveau desquelles viennent se loger les lymphocytes ; cellules dendritiques équivalentes des cellules présentatrices des antigènes, réalisant une structure lymphoépithéliale, caractéristique du MALT.

- **Les cellules M**[18]:

D'origine entérocytaire, caractérisées en microscopie électronique par l'absence de bordure en brosse. Elles sont le lieu de passage des antigènes de la lumière intestinale vers le tissu lymphoïde et constituent la première étape du cycle entéro-entérique de l'immunité locale.

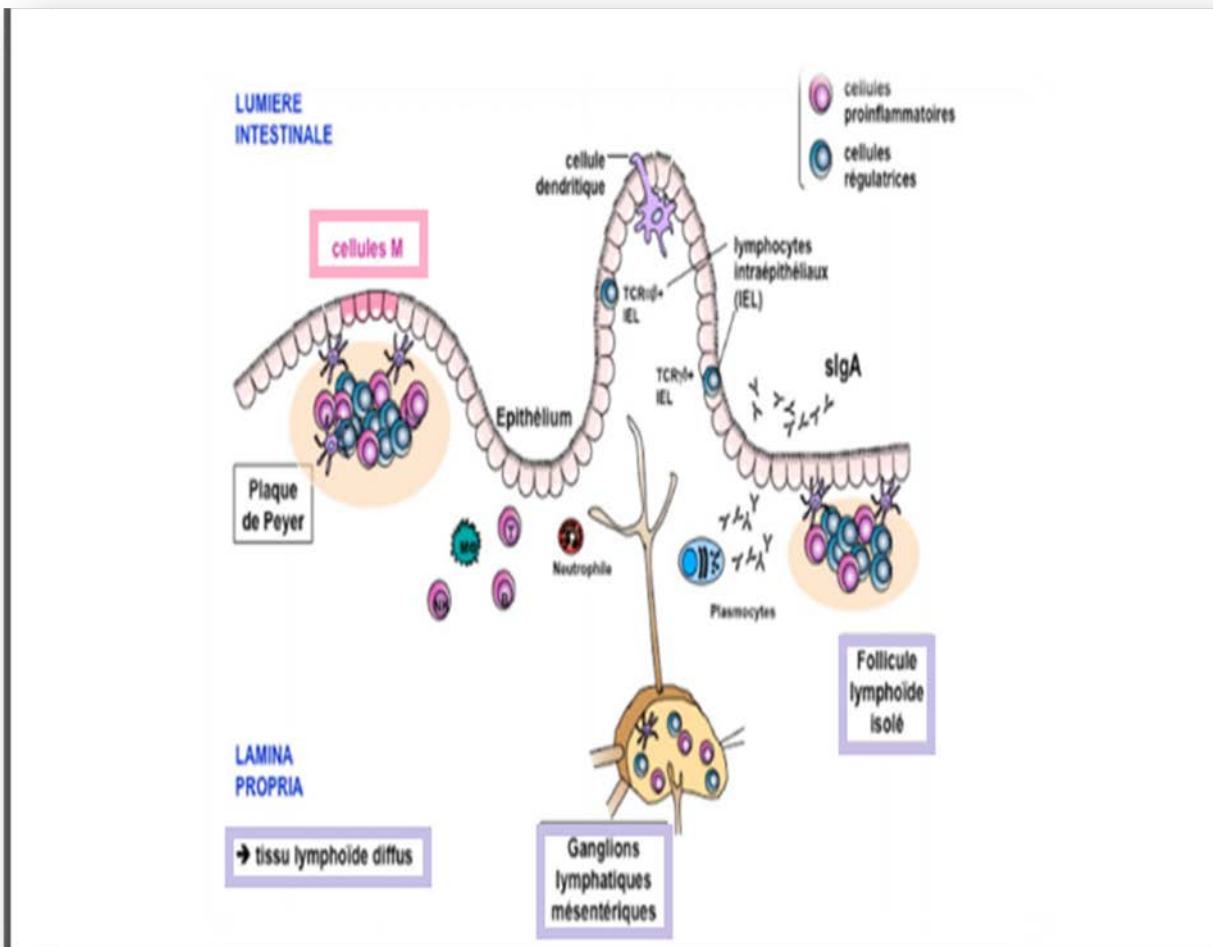


FIGURE 09: représentation schématique du tissu lymphoïde associé à l'intestin [19]

(c) **L'INFILTRATION LYMPHOPLASMOCYTAIRE DU CHORION :**

Le chorion de la muqueuse digestive est particulièrement riche en cellules lymphoïdes disséminées.

Les plasmocytes de la muqueuse digestive produisent principalement des immuno-globulines A. Leurs précurseurs proviennent des plaques de Peyer, passent par les ganglions mésentériques, puis dans le canal thoracique. La majorité d'entre eux gagnent ensuite par voie sanguine, le chorion intestinal et quelques-uns se rendent dans la rate. La prolifération de ces précurseurs semble dépendre de deux facteurs : la stimulation antigénique locale et la coopération entre cellules T et B.

(d) LES LYMPHOCYTES T INTRAEPITHELIAUX (LIE) :

La population lymphocytaire T intraépithéliale (de 10 à 20 cellules par 100 cellules épithéliales), est diffuse dans tout le tube digestif. Elle est essentiellement constituée de lymphocytes T cytotoxiques (CD3+, CD8+, CD103+ (HML-1)) et associés à un petit nombre d'autres cellules de phénotypes différents, y compris des cellules TCR CD+.

(e) LES GANGLIONS MESENTERIQUES :

Les ganglions mésentériques sont à l'interface du MALT et du système immunitaire périphérique, avec souvent des follicules petits et inactifs, parfois une zone marginale proéminente et des zones T peu développées.

(f) L'APPENDICE :

C'est un diverticule du coecum, elle est d'une structure colique constituant un organe lymphoïde, le chorion de sa muqueuse épaissi sur toute sa circonférence par la présence d'un abondant tissu lymphoïde (lymphocytes libres et follicules).

(j) LE PROCESSUS IMMUNITAIRE DU TISSU LYMPHOÏDE ASSOCIE AU TUBE

DIGESTIF: Le processus immunitaire s'effectue en quatre phases :

– Présentation des antigènes endoluminaux aux cellules immunocompétentes, par la capture de l'antigène par les cellules M de la muqueuse intestinale puis capture par les cellules dendritiques sous-jacentes et la migration de celles-ci vers

les follicules lymphoïdes (plaques de Peyer) et mise en place d'une réponse immunitaire classique.

-Il s'en suit l'activation et l'expansion clonale de ces lymphocytes et le début de la maturation cellulaire grâce à l'action de lymphocytes T auxiliaires.

- puis la Migration des lymphocytes activées synthétisant l'IgA, par voie lymphatique, vers les ganglions mésentériques où se poursuit l'expansion clonale et où se produit la maturation cellulaire en plasmoblastes (apparition d'IgA intracytoplasmique).

- ensuite le Passage des plasmoblastes à IgA dans le canal thoracique et retour par voie sanguine dans le chorion de la muqueuse intestinale (domiciliation ou « homing »).

C'est là où s'achève la différenciation des plasmoblastes en plasmocytes.

-enfin l'IgA, produite par les plasmocytes, elle diffuse dans le chorion et atteint la partie latéro-basale des cellules épithéliales. Là où elle se fixe sur un récepteur particulier de nature glycoprotéique, la pièce sécrétoire.

Cet ensemble, appelé IgA sécrétoire, est endocyté par la cellule épithéliale. Il est ensuite exocyté entre les microvillosités du pôle apical, puis diffuse dans le film de mucus où il protège la muqueuse contre les antigènes. Sa résistance très efficace aux enzymes protéolytiques est due à la pièce sécrétoire.

## **B. LA DIFFÉRENCIATION DES LYMPHOCYTES B [20]**

Les lymphocytes sont la base cellulaire du système immunitaire spécifique ; l'immunité à médiation humorale correspond aux lymphocytes B et l'immunité à médiation cellulaire correspond aux LT et Lymphocyte NK.

L'Ontogenèse des lymphocytes correspond à leur différenciation et leur maturation et enfin à l'acquisition de la tolérance au soi.

## 1. L'ontogénie des lymphocytes B

Les LB dont la lettre « B » provient de la « **Bourse de Fabrice** » (organe d'oiseaux dans lequel les LB arrivent à maturité) sont le support de la réponse humorale et représentent 15% des lymphocytes circulants.

Chaque lymphocyte exprime un récepteur unique qu'on appelle le BCR ; une immunoglobuline de membrane, formée de 2 chaînes lourdes et de 2 chaînes légères dont les parties constantes sont proximales et les parties variables (qui va être à l'origine du polymorphisme des BCR.) distales tournées vers l'extérieur de la cellule constitue le site de liaison pour l'antigène à l'état natif contrairement au LT qui reconnaît l'ag présenté par les cellules présentatrices de l'ag et apprêté par les molécules de CMH. L'ensemble des lymphocytes possède une très grande diversité de récepteurs dont chaque récepteur définit un clone lymphocytaire.

Les principales fonctions du LB sont :

- La réponse humorale par la sécrétion d'anticorps qui sont spécifiques des ag pour protéger l'hôte contre les pathogènes.
- Présentation des ag aux LT helper via la molécule de CMH de type II (présentation au LT CD4).
- Immunomodulation de la réponse immunitaire à partir de la sécrétion de cytokines, etc.

Les stades de différenciation peuvent être divisés en 2 phases :

- Une phase antigène indépendante :

Elle se déroule dans la moelle osseuse, elle est continue, ne nécessite pas de rencontre avec l'ag. Elle repose sur un phénomène génétique particulier qui est le réarrangement séquentiel aléatoire des gènes VDJ pour les chaînes lourdes et VJ pour les chaînes légères. Au niveau de cette première étape dans la moelle osseuse il existe un phénomène de sélection pour se débarrasser des LB nouvellement

généérés reconnaissant le soi. Elle aboutit à la production d'un LB immature capable de reconnaître un antigène.

Une phase dépendante de l'antigène :

Elle se déroule au niveau périphérique : dans les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions, amygdale, etc.) ; elle va achever la maturation du LB et la diversification du répertoire. Le LB acquiert une fonction effectrice ce qui conduit à la production de LB mémoire ou de plasmocytes, producteurs d'anticorps spécifiques de l'antigène.

a) **LA DIFFÉRENCIATION INDÉPENDANTE DE L'ANTIGÈNE :**

Trois stades de Différenciation : pro-B, pré-B et cellules B immatures.

Les lymphocytes B naissent et se différencient dans la moelle osseuse à partir des cellules souches hématopoïétiques totipotentes, Ces dernières formeront des **progéniteurs lymphocytaires communs (CLP)** dont une partie migrera vers le thymus pour la formation des lymphocytes T et l'autre restera dans la moelle pour former les lymphocytes B ; on parlera de **cellule pro-B**.

➤ **Cellule Pro-B:**

L'expression du facteur de transcription PAX5 permet le blocage permanent de l'expression des gènes non B, cela fixe l'engagement dans la lignée lymphoïde B.

Expression des antigènes associés aux cellules souches (CD34 et CD117) ainsi que les antigènes de surface spécifique aux LB :

CD19: 100% des LB , c'est le meilleur marqueur des LB (identification et numération de ces cellules). Il est exprimé très tôt au cours de la différenciation pour disparaître au stade de plasmocyte.).

CD40 : intervient dans l'interaction LT-LB en se liant à son ligand CD40 ligand. Cette interaction est nécessaire pour la commutation isotypique (switch) aboutissant à la synthèse d'IgG, IgA, IgE.) .

Expression des deux molécules de transduction du signal  $Ig\alpha$  et  $Ig\beta$ .

La poursuite de sa différenciation requiert le microenvironnement produit par les cellules stromales de la moelle osseuse. Les cellules stromales jouent deux rôles importants :

Elles sécrètent des cytokines variées, en particulier IL7 fondamental pour la croissance et la maturation des LB.

Les interactions entre les cellules B et les cellules stromales assurent une forme de sélection positive permettant à une minorité de cellules B ayant subi un réarrangement productif des gènes d'Ig de poursuivre leur maturation.

➤ **cellule Pré-B:**

les gènes de la chaîne lourde  $\mu$  ( $\mu$ ) sont réarrangés.

les marqueurs : CD20, CD22 sont exprimés.

Apparition à la membrane d'un pré-BCR composé de deux chaînes lourdes  $\mu$  réarrangées et de deux pseudos chaînes légères + association du pré-BCR à un hétéro-dimère  $Ig\alpha/Ig\beta$  (CD79a/CD79b).

Le 1er check point : expression du pré-BCR qui contrôle :

- L'exclusion allélique et isotypique.
- Le passage au stade petite pré B.
- La prolifération cellulaire.
- Le début du réarrangement des chaînes légères Si productif le passage au stade B immature sinon apoptose.

➤ **LB immature :**

expression d'un complexe BCR.

$Ig\alpha/Ig\beta$  de type IgM. Ce BCR va subir un test de tolérance aux auto-antigènes, c'est la sélection négative = sélection centrale.

LB mature :

co-expression d'un BCR IgM et BCR IgD avec la même spécificité antigénique.

Circulation périphérique, rencontre avec l'antigène et sélection périphérique, il se différencie en LB folliculaire ou LB de la zone marginale.

**b) DIFFERENCIATION DÉPENDANTE DE L'ANTIGÈNE :**

Les lymphocytes B naïfs issus de la moelle osseuse et les lymphocytes sont acheminés par le flux sanguin aux organes lymphoïdes secondaires.

L'activation des LB par des antigènes étrangers au niveau de la zone paracorticale et en l'absence de reconnaissance d'un antigène étranger, les lymphocytes B matures meurent au bout de quelques jours par apoptose. L'activation de la réponse B est dépendante de l'interaction avec les lymphocytes T CD4+ Th2 spécifique du même Ag : permet de recruter et d'activer les LT, et de différencier et d'activer les LB ainsi Cette coopération stimulent la production d'Ig et orientent le switch isotypique.

- La prolifération clonale après la rencontre de l'antigène par le LB mature naïf se fait dans la zone sombre du centre germinatif. C'est également le siège des hypermutations somatiques (modifications du site anticorps et de son affinité, ciblées sur les régions variables).

- La zone claire est le siège de la sélection des LB ayant la meilleure affinité pour l'antigène et la commutation de classe (switch isotopique = modifications des fonctions effectrices par changement des régions constantes) grâce aux LT folliculaires et aux cellules dendritiques.

- Enfin, a lieu la différenciation en plasmocytes ou en LB mémoires, qui a donc un BCR de forte affinité et qui reste dans les organes lymphoïdes secondaires, prêt à répondre de nouveau au même Ag.

## 2. LES MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES DE LYMPHOCYTES B SECONDAIRES A UNE STIMULATION ANTIGÉNIQUES :

Après stimulation antigénique, certaines cellules naïves se différencient en centroblastes, d'autres lymphocytes ne participant pas à la réaction immunologique se placent en périphérie et forment la zone du manteau et ainsi se forment les follicules secondaires avec un centre germinatif, qui est la source de nombreux types de

Lymphomes. Le lymphocyte prolifère alors dans la zone sombre du centre germinatif en centroblastes, ces derniers perdent leurs Ig de surface. Les centroblastes se différencient à leur tour en cellules à noyaux encochés : les centrocytes qui migrent dans la zone claire.

Les centrocytes expriment de nouveau les Ig de surface (le plus souvent IgG), ils se différencient en lymphocytes B mémoires et quittent le centre germinatif pour constituer un pool au niveau de la zone marginale où ils deviennent des plasmablastes qui terminent leurs différenciation en plasmocytes dans la moelle osseuse. La différenciation vers la lignée plasmocytaire se caractérise par l'apparition d'Ig cytoplasmique, l'acquisition de nouveaux antigènes(CD38) et la perte de la plupart des antigènes B (CD19, CD20, CD22).

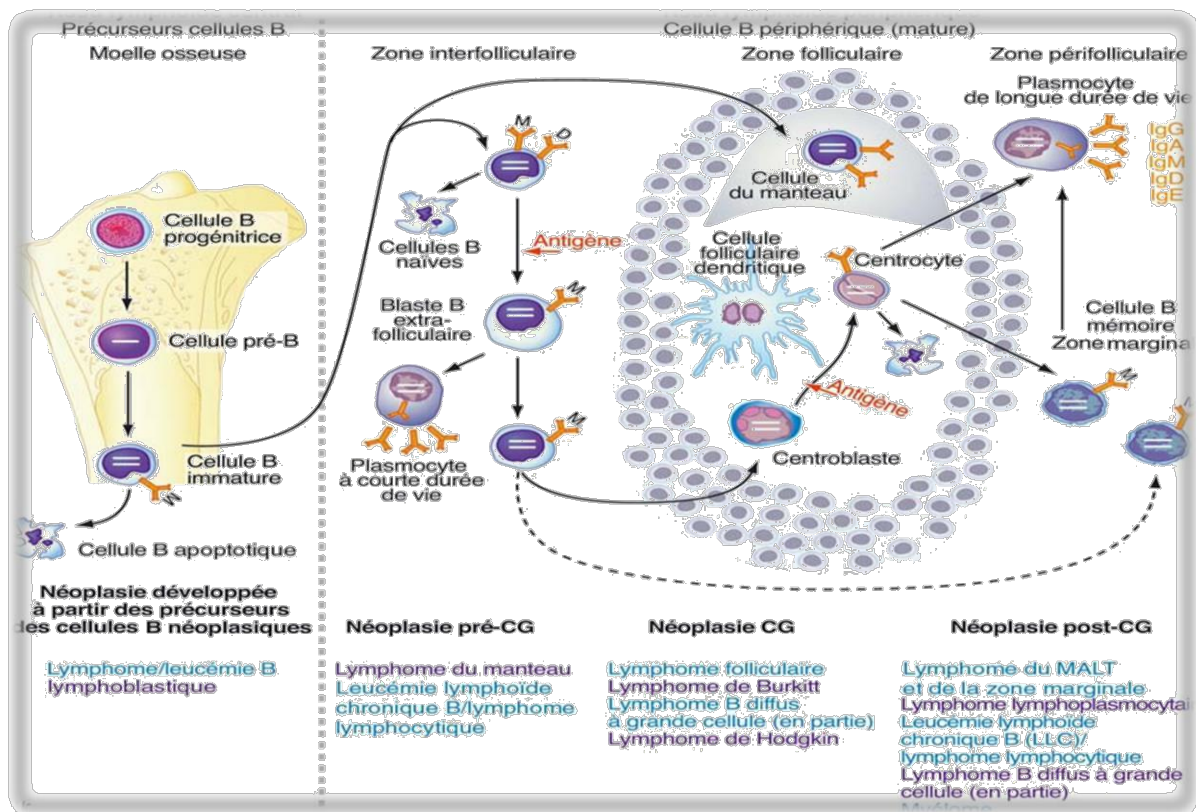


Figure 10: Schéma représentant la différenciation des cellules B [21]

## C. DIFFÉRENCIATION DES LYMPHOCYTES T :

### 1. l'ontogénie DES LYMPHOCYTES T:

Les lymphocytes T (LT) dont la lettre « T » provient du « **Thymus** » (organe humain dans lequel les LT arrivent à maturité) représentent 60% des lymphocytes sanguins, Ils sont le support de l'immunité spécifique à médiation cellulaire.

La structure globale des lymphocytes T est identiques, ils se distinguent par leurs TCR ; récepteurs membranaires caractéristiques des lymphocytes T, ils procurent aux LT la propriété de reconnaître des fragments peptidiques antigéniques associés aux molécules du CMH et ceci de manière spécifique, Ils sont différenciés grâce à l'immunophénotypage par la mise en évidence de marqueurs de surface spécifiques CD le Cluster Différenciation :

Ils sont toujours accompagné du cluster de différenciation **CD3** qui a pour rôle l'expression du TCR. et transmission **du signal de son activation**, ainsi que du **CD4** ou du **CD8** suivant le lymphocyte considéré;

Les **LT-CD8** qui ont comme destinée leur évolution en **LT cytotoxique** : Liaison spécifique au CMH de classe I

Les **LT-CD4** qui donneront des **LT helper** (ou **auxiliaires**) : Liaison spécifique au CMH de classe II .

➤ **Maturation des thymocytes et acquisition de la tolérance au soi**

Les **progéniteurs**, ou **pro-thymocytes** proviennent de la moelle osseuse et vont gagner le thymus par la **circulation sanguine**. Ils se logeront dans la trame épithéliale après avoir traversé l'endothélium par diapédèse. A ce stade, ils peuvent encore donner des LT, des LB ou des cellules NK. Au thymus ils vont alors recevoir un signal qui va les orienter vers la lignée T, on parlera alors de **thymocytes**.

le thymocyte passe par 3 stades de maturation : Le stade de thymocyte double négatif, puis le stade de thymocytes double positif et enfin le stade de thymocyte simple positif.

Les thymocytes de la corticale qui viennent de pénétrer dans le thymus sont situés dans la zone sous-capsulaire où ils représentent 10% des cellules thymiques et sont dits doubles négatifs (DN), car ils n'expriment, ni le CD4, ni le CD8 vont se diviser activement et commencer à réarranger les gènes de leur TCR .

Les réarrangements des chaînes du TCR conduisent à l'expression de TCR plus ou moins complets à la surface des thymocytes doubles positifs qui vont passés 2 sélections:

**LA SÉLECTION POSITIVE** : a lieu au stade DP lorsque les thymocytes expriment un TCR fonctionnel.

- Des antigènes du soi sont présentés par les cellules épithéliales corticales thymiques aux thymocytes Double Positif .
- Les thymocytes dont le TCR ne reconnaît pas le complexe CMH-peptide du soi ne reçoivent pas de signal de survie et meurent par apoptose.
- La sélection positive permet l'élimination des lymphocytes T incapable de collaborer avec les molécules CMH donc incapable de reconnaître le soi.

LA SÉLECTION NÉGATIVE: a lieu à la jonction cortico-médullaire au contact des cellules dendritiques médullaires.

- Ces cellules captent les antigènes exprimés par les cellules épithéliales thymiques médullaires et les présentent via leur CMH aux thymocytes double-positifs DP ayant survécu à la sélection positive
- Elle permet la délétion des thymocytes exprimant un TCR ayant une trop forte affinité pour les antigènes du soi (auto-réactifs dangereux pour le soi).

Les thymocytes au stade double positif ayant été sélectionnés positivement au niveau du cortex devront ensuite se débarrasser d'un cluster de différenciation afin de n'en exprimer plus qu'un seul et ainsi passer au stade « **simple positif** ». Le choix de cluster dépendra de la molécule de CMH que le TCR reconnaîtra :

Si le TCR se lie à une molécule de classe 1 du CMH, il diminuera l'expression du CD4 et augmentera l'expression du CD8.

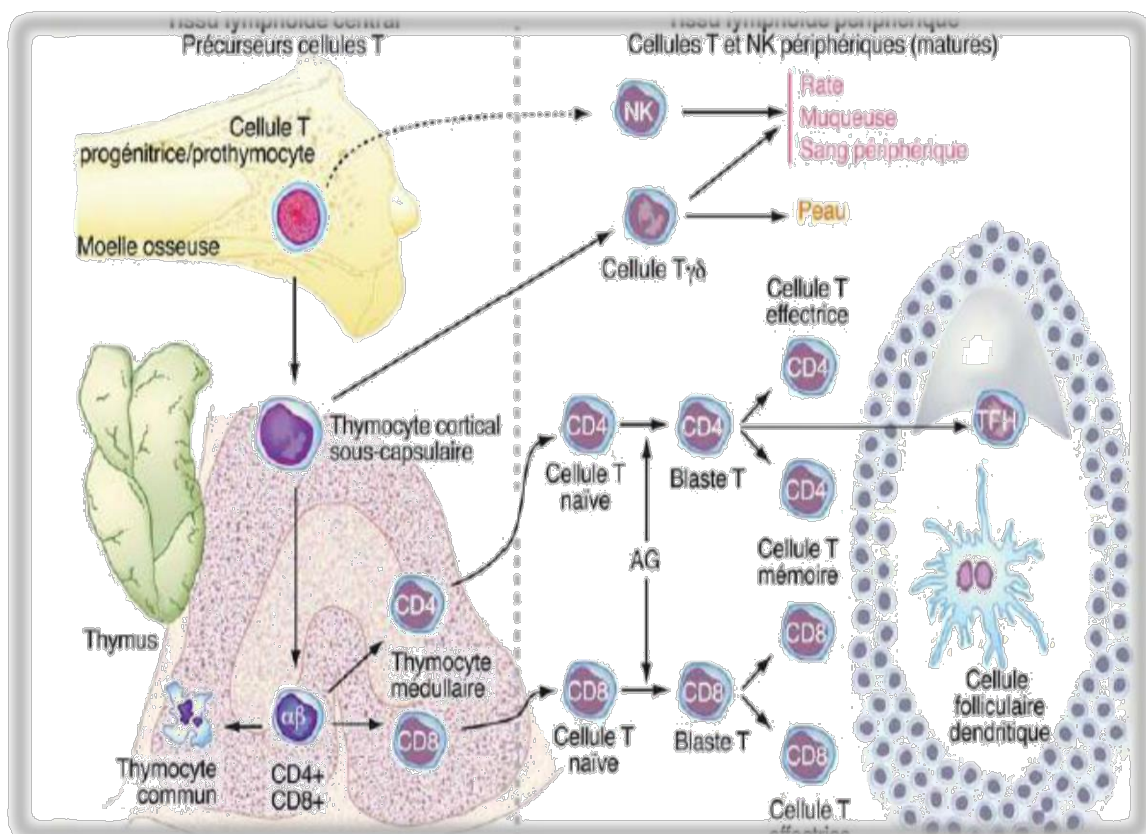
Si par contre il interagit avec une molécule de classe 2 du CMH, il diminuera l'expression du CD4 et augmentera l'expression du CD8.

- A la fin de leur maturation intra-thymique, les thymocytes donnent naissance à des lymphocytes T naïfs simple-positifs CD4+ ou CD8+ qui quittent le thymus par les vaisseaux de la jonction cortico-médullaire.

- Au niveau des organes lymphoïdes secondaires, l'Activation des lymphocytes T naïfs se fait par Les antigènes protéiques capturés et dégradés en peptides, ces derniers sont chargés sur des molécules du SOI (CMH) ainsi formant des complexes CMH-peptide Ag exprimés en surface de la CPA.

## 2. LES MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES DES LYMPHOCYTES T SECONDAIRES A UNE STIMULATION ANTIGÉNIQUE :

Dans les tissus lymphoïdes périphériques, après stimulation antigénique les lymphocytes T donnent naissance à un immunoblaste T avec apparition d'antigènes dits d'activation, tels que le récepteur pour l'interleukine 2 (CD25), les antigènes Ki-1 (CD30), CD70, CD71 et HLA-DR. La majorité des lymphocytes thymiques possèdent le 71 récepteur  $\alpha/\beta$  (TCR  $\alpha/\beta$ ) et seulement 1% le TCR  $\gamma/\delta$  (Figure 05). Cependant, les étapes intermédiaires entre le T lymphocyte « vierge » et l'immunoblaste sont mal connues.



**Figure 11: Différenciation lymphoïde T [21]**

## D. LES CELLULES NK :

Les cellules NK (Natural Killer) représentent 5 à 16% de la population totale des lymphocytes humains.

Elles font partie d'une sous population de grands lymphocytes, LGL (Large Granular Lymphocytes ). Elle ne correspond cependant ni à un lymphocyte B ni à un lymphocyte T, ne présentant respectivement ni le dimère  $Ig\alpha-Ig\beta$  ni le cluster de différenciation CD3. La cellule NK est elle, caractérisée par le cluster de différenciation CD56.

La cellule NK est donc spontanément une cellule tueuse envers toutes les cellules, mais inhibée par la présence de molécule de classe 1 du CMH, d'où sont nom de cellule « Natural Killer », ce qui donne en français « cellule tueuse naturelle».

Les cellules NK interviennent dans plusieurs réponses immunitaires, elles peuvent, en particulier, aider les anticorps à tuer les cellules exprimant la cible sur laquelle l'anticorps s'est fixé.

La libération d'interféron-gamma par les cellules NK activées, a notamment pour effet l'activation des macrophages qui se traduit par une activité antitumorale et microbicide .

## IV. CLASSIFICATION [22-26]

### A. Historique :

En 1832, Thomas Hodgkin décrivait les tumeurs ganglionnaires. parmi lesquelles se trouvent sept cas d'une tumeur des ganglions lymphatique et de la rate d'évolution particulière, la Maladie de Hodgkin (dénomination proposée par Wilks en 1865). [22]

En 1893, Kundrat utilisa le premier le terme de lymphosarcome pour toutes les tumeurs primitives des ganglions lymphatiques. Ensuite, cette appellation est remplacée par celle de lymphomes non hodgkiniens.

En 1956, Rappaport, reprenant toutes ces données et ses propres études, a proposé la première classification morphologique des lymphosarcomes, Dix sous-types de LNH ont ainsi pu être individualisés ; progressivement améliorée jusqu'à sa publication de 1966 .

1974 à 1982, la description de nouvelles entités clinico-pathologiques, le considérable accroissement de nos connaissances sur le système immunitaire et sur ses liens avec les proliférations lymphoïdes [4-10] ont conduit à proposer plusieurs nouvelles classifications des lymphomes non hodgkiniens de Dorfman [11], de Lukes-Collins [12,13] et la première classification de Kiel également dite de Lennert [14,15]).

En 1981 le National Cancer Institute NCI conduit une étude internationale afin de trouver un consensus à l'ensemble des classifications utilisées dans le Monde ; c'est la formulation internationale à usage clinique ou Working Formulation (WF). Elle repose exclusivement sur des critères morphologiques et ne tient pas compte du phénotype immunologique des cellules tumorales.

En 1983, Isaacson individualise les lymphomes du tissu lymphoïde associé au tube digestif ou de type GALT en rapportant deux localisations gastrique et intestinale et en soulignant leurs similitudes histologiques et immunologiques.

En 1984, ce même auteur élargit le concept des lymphomes type GALT à celui plus large de lymphome de type MALT en rapportant 4 tumeurs : Salivaire, gastrique, thyroïdienne et pulmonaire.

En même année, MOORE et WRIGHT, coéquipiers d'ISAACSON rapportent une série de 36 lymphomes gastriques et HERBERT publie 9 lymphomes pulmonaires.

En 1985, Hernandez décrit la variété à cellule en bagues à chaton en rapportant 3 lymphomes gastriques et 1 lymphome pulmonaire.

La même année Anscombe et Wright publient une série portant sur 76 localisations thyroïdiennes.

En 1986 et 1987, Isaacson démontre le caractère monoclonal des lymphomes gastriques et bat en brèche le vieux concept des pseudolymphomes gastriques qui n'ont plus lieu d'être au profit ; soit des lymphomes type MALT de faible malignité soit des lésions inflammatoires et réactionnelles.

en 1887, Théodore Billrothen a proposé le terme de lymphome malin.

en 1988, la version actualisée de la classification de Kiel voit le jour en faisant la différence entre lymphome B et lymphome T grâce au développement des anticorps monoclonaux permettant ainsi la prise en compte de l'immunophénotype en plus de l'histomorphologie.

À la fin des années 1980, deux classifications sont utilisées couramment à savoir la formulation internationale à usage clinique en Amérique du Nord et la classification actualisée.

en 1994, Un groupe d'hémato –pathologistes d'Europe et des États-Unis connu sous le nom de « Revised European–American classification of lymphoïde neoplasms » (REAL) classification a conçu une approche, plus globale, pour classer les lymphomes non hodgkiniens. Il tenait compte des caractéristiques immunologiques, altérations génétiques et les caractéristiques cliniques des troubles au lieu de s'appuyer uniquement sur les caractéristiques histopathologiques des cellules tumorales.

en 2001 la classification OMS: Cette classification regroupe toutes les tumeurs hématopoiétiques et lymphoïdes définies dans la mesure du possible, par l'architecture, la morphologie, l'immunophénotype, la génétique et la clinique

Cependant, le grade histologique est considéré comme un facteur pronostique qui entre dans la description de chaque entité. La classification OMS de 2001 a défini les lymphomes gastriques comme des lymphomes de la zone marginale du MALT d'où ils prennent naissance. Ce sont des lymphomes de faible degré de malignité, d'évolution indolente, généralement localisés et pouvant se transformer en lymphome de haut degré de malignité lorsqu'apparaît un ou plusieurs contingents de grandes cellules : Lymphomes diffus à grandes cellules B.

Les progrès dans les connaissances de ces lymphomes gastriques ont marqué la dernière décennie, au premier rang desquels figure l'origine infectieuse due à *H. pylori*. En effet, cette infection gastrique intervient dans le développement de plus de 90 % des lymphomes gastriques dérivés du MALT.

En 2008 la classification de l'OMS a été mise à jour. Chaque entité est définie selon une association de critères cliniques, morphologiques, phénotypiques, génétiques et moléculaires. Le principe de cette classification est basé sur une approche diagnostique cohérente et reproductible, et intègre la notion selon laquelle chaque entité constituerait la contrepartie tumorale d'un lymphocyte normal bloqué à un stade de différenciation donné. Cette classification offre une nomenclature standardisée et de ce fait un langage commun, utilisable par les biologistes et cliniciens. La validité de cette classification est confirmée par de nombreuses études cliniques.

L'identification précise d'une entité constitue l'étape clé pour la prise en charge thérapeutique ultérieure du patient.

La classification des LMNH a subi de nombreuses révisions avant d'arriver à la classification actuelle de l'Organisation Mondiale de la Santé qui date de 2016 (tableau 02-03) et qui est utilisée aujourd'hui, il s'agit d'une révision de la première

classification de 2001 déjà révisée en 2008. Elle remplace les classifications REAL et WHO 2008.

Elle reprend deux grands types de lymphomes, à savoir les lymphomes issus de la lignée lymphocytaire B et ceux issus de la lignée lymphocytaire T/NK.

Elle permet de classer les lymphomes selon leur aspect, leur vitesse d'évolution, leurs caractéristiques immunologiques et génétiques dans le but de mettre en place le traitement le plus approprié.

## **B. La classification histo-pathologiques des lymphomes**

Tableau 11: Classification d' ISAACSON (1995)

Phénotype B	Phénotype T
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Lymphome B de MALT</li> <li>☐Faible grade : localisé (occidental) ou diffus IPSID (méditerranéen-chaîne alpha)</li> <li>☐Haut grade avec ou sans composante de faible grade :</li> <li>-centroblastique</li> <li>-immunoblastique</li> <li>-grandes cellules anaplasiques</li> <li>-Lymphome centrocryptique (polypose lymphomateuse)</li> <li>-Lymphome de Burkitt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Lymphome T associé (EATL) à une Entéropathie</li> <li>-Lymphome T non associé à une entéropathie</li> </ul>
<p>MALT : mucosa associated lymphoid tissue</p> <p>IPSID : immunoproliferative small intestinal disease</p> <p>EATL : enteropathy associated T lymphoma</p>	

**Tableau 12 : Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2016 des lymphomes B [27]**

**Néoplasies lymphoïdes B matures**

Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire

Lymphocytose B monoclonale \*

Leucémie pro-lymphocytaire B

Lymphome de la zone marginale splénique

Leucémie à tricholeucocytes

Lymphome / Leucémie B splénique, non classable

Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique

Leucémie à tricholeucocytes – variant

Lymphome lymphoplasmocytaire

Macroglobulinémie de Waldenström

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgM\*

Maladie des chaînes lourdes Mu

Maladie des chaînes lourdes gamma

Maladie des chaînes lourdes alpha

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgG/IgA\*

Myélome multiple

Plasmocytome solitaire osseux

Plasmocytome extra-osseux

Maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonaux\*

Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)

Lymphome de la zone marginale ganglionnaire

Lymphome de la zone marginale ganglionnaire de type pédiatrique

Lymphome folliculaire

Néoplasie folliculaire in situ\*

Lymphome folliculaire de type duodéal\*

Lymphome folliculaire de type pédiatrique\*

Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4\*

Lymphome centro-folliculaire cutané primitif

Lymphome à cellules du manteau

Néoplasie à cellules du manteau in situ\*

Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS)

de type B du Centre germinatif\*

de type Activé B\*

Lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T/histiocytes

DLBCL primitif du système nerveux central

DLBCL primitif cutané, de type jambe

DLBCL EBV+, NOS\*

Ulcère cutanéomuqueux EBV+\*

DLBCL associé à une inflammation chronique

Granulomatose lymphomatoïde

Lymphome à grandes cellules B intravasculaire

Lymphome à grandes cellules B ALK positif  
 Lymphome plasmablastique  
 Lymphome des séreuses  
 DLBCL HHV8+, sans autre spécificité\*  
 Lymphome de Burkitt  
 Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q  
 Lymphome B de haut grade avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6\*  
 Lymphome B de haut grade, NOS\*  
 Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Hodgkin classique

### Tableau 13 : Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2016 des lymphomes T et NK matures[27]

#### Néoplasies lymphoïdes T et NK matures

Leucémie polylmphocytaire T  
 Leucémie T à grands lymphocytes à grains (LGL)  
 Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK  
 Leucémie agressive à cellules NK  
 Lymphome T EBV+ systémique de l'enfance\*  
 Syndrome lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme-like\*  
 Leucémie/Lymphome T de l'adulte  
 Lymphome NK/T extraganglionnaire, de type nasal  
 Lymphome T associé à une entéropathie  
 Lymphome T monomorphe épithéliotrope intestinal\*  
 Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif\*  
 Lymphome T hépatosplénique  
 Lymphome T sous cutané de type panniculite  
 Mycosis fungoïdes  
 Syndrome de Sézary  
 Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés  
 Papulose lymphomatoïde  
 Lymphome à grandes cellules anaplasiques primitif cutané  
 Lymphome T gamma delta primitif cutané  
 Lymphome T CD8+ cytotoxique agressif épidermotrope, primitif cutané  
 Lymphome T CD8+ acral primitif cutané\*  
 Syndrome lymphoprolifératif T CD4+ à cellules petites et moyennes primitif cutané\*  
 Lymphome T périphérique, NOS\*  
 Lymphome T angioimmunoblastique  
 Lymphome T folliculaire\*  
 Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH\*  
 Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK+  
 Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK-\*  
 Lymphome à grandes cellules anaplasique, associé à un implant mammaire\*

<b>Lymphomes de Hodgkin</b>
Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire
Lymphome de Hodgkin classique
Lymphome de Hodgkin classique scléro–nodulaire
Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes
Lymphome de Hodgkin classique en déplétion lymphoïde
Lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte
<b>Syndromes lymphoprolifératifs post transplantation (PTLD)</b>
PTLD de type hyperplasie plasmocytaire
PTLD de type mononucléose infectieuse
PTLD de type hyperplasie lymphoïde folliculaire floride*
PTLD de type polymorphe
PTLD de type monomorphe (de type lymphoïde B, T ou NK)
PTLD de type lymphome de Hodgkin classique

PS : Les Entités provisoires sont en italique ; les modifications par rapport à la classification OMS 2008 comportent un astérisque (\*).

### C. Classifications à but pronostic [27–28]

Les LPTD présentent une diversité très importante à la fois sur le plan histologique, sur le plan clinique et pronostic. Cette hétérogénéité est source de confusion dans l'évaluation du pronostic pour un patient donné et donc dans la décision thérapeutique le concernant. Elle doit donc être simplifiée au niveau de la pratique thérapeutique courante.

Les différents paramètres ayant un intérêt pronostic sont regroupés en 4 grandes catégories [1–3,5,7,60,69].

#### 1. Facteurs liés aux aspects morphologiques:

Les LNH correspondent à des entités d'agressivité très variable. Le grade de malignité histologique est déduit du type de la population cellulaire majoritaire.

L'index mitotique et le pourcentage de cellules cinétiquement actives sont des indications utiles de l'agressivité tumorale.

## 2. Facteurs pronostics liés au patient:

### a) Age :

L'un des facteurs pronostics les plus importants est l'âge du patient lors du diagnostic. Plus le patient est âgé, plus le lymphome est agressif, quelque soit les autres facteurs pronostics et les traitements utilisés.

La barrière entre bon et mauvais pronostic se situe entre 55 et 65 ans. Il a été choisi de retenir sur le plan international l'age de 60 ans.

### b) Altération de l'état général :

La présence d'une altération de l'état général est un reflet de cette relation malade tumeur et témoigne d'un pronostic péjoratif.

✓ A: absence de symptômes

✓ B: présence de symptômes

(amaigrissement de plus de 10 % du poids dans les 6 mois, fièvre supérieur à 38°C plus de 2 semaines, sueurs profuses) est également un bon reflet de cette relation malade tumeur.

## 3. Facteurs pronostics liés à la masse tumorale:

### a) Stade d'extension de la maladie

Il a une grande valeur pronostique et reste l'un des paramètres principaux de l'adaptation du traitement.

Ce stade est défini dans les LNH selon la classification d'Ann. Arbor en quatre catégories allant de localisé (stade I) à disséminé (stade IV).

Le pronostic des formes localisées est globalement meilleur que celui des formes étendues.

La technique de cette classification, si elle ne tient pas compte des modifications apportées par MUSSHOF, n'est pas appropriée aux LPTD dans la mesure où elle regroupe en un même stade des formes de pronostic très différent.

#### La classification d'Ann. Arbor modifiée par MUSSHOF [29]

**Stade I E** : Atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif sans atteinte ganglionnaire

**Stade IIE** : Atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif et des ganglions régionaux sans atteinte extra abdominale.

Modification de Musshoff :

- Stade II1E=atteinte des seuls ganglions contigus ;
- Stade II2E=atteinte des ganglions régionaux non contigus.

**Stade IIIE** : atteinte localisé du tube digestif associé à une atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme.

**Stade IVE** : atteinte d'un ou plusieurs organes extra ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire associée.

#### **b) Extension pariétale du lymphome**

C'était un facteur pronostic important dans plusieurs séries.

La survie à 5ans est de 71,2% en l'absence d'un envahissement séreux contre 32% en sa présence.

#### **c) Taille de la plus grande localisation**

Elle est l'un des paramètres initiaux le plus facile à évaluer. Les différentes études réalisées ont montré une différence de survie pour des masses tumorales à 7 ou 10cm. Il ne semble pas y avoir une différence très nette entre 7 et 10cm, mais cette dernière valeur a été choisie sur le plan international pour définir les grosses

masses tumorales quelle que soit leur position. Les dimensions doivent être mesurées sur un examen scannographique.

**d) Paramètres biologiques**

Deux paramètres biologiques sont reliés à la grande masse tumorale

- La  $\beta_2$  microglobulines sérique: un taux supérieur à 3mg/l est le témoin d'une masse tumorale importante, localisée ou disséminée.
- La LDH sérique: la présence d'un taux de LDH sérique supérieur à la normale est également un facteur de mauvais pronostic.
- Albumine sérique : Un taux d'albumine sérique inférieur à 35g/l est également le témoin d'un pronostic péjoratif.

**4. Paramètres liés au traitement**

**a) Obtention d'une rémission complète (RC) [30]**

La rémission complète est un critère d'évaluation de l'efficacité d'un traitement, donnant des informations plus rapide que l'analyse de la survie globale, justifiant son utilisation comme objectif dans les essais thérapeutiques.

Il est parfois difficile d'affirmer la réponse complète après une cure, mais la constatation d'une réponse supérieure à 50% est de très bon augure.

**b) Survie selon l'étendue de la résection chirurgicale:**

Le caractère complet de l'exérèse tumorale est un facteur pronostic de survie important et les survies les plus longues s'observent pour les patients qui ont bénéficié d'une exérèse complète [31].

**5. Index pronostics:[32]**

Toutes les études de facteurs pronostics décrits précédemment ont conduit à la description d'index pronostic. Cet index est très utile pour comparer des populations de patients et les résultats obtenus dans des études non comparatives.

Il peut également servir à stadifier les patients lors du diagnostic et permettre de proposer des traitements adaptés à l'agressivité de la maladie.

Ces études ont été essentiellement réalisées dans les lymphomes à grandes cellules mais leurs résultats sont applicables à tous les lymphomes.

### Index pronostique international

Index pronostique international (IPI) : Facteurs défavorables Age  $\geq$  60 ans  
 Localisations extraganglionnaires  $\geq$  2 Stade d'Ann Arbor  $>$  2 LDH  $>$  Normale Indice de performance selon l'ECOG  $\geq$  2  
 Index pronostique international adapté à l'âge (aaIPI) : facteurs défavorables Stade d'Ann Arbor  $>$  2 LDH  $>$  Normale Indice de performance selon l'ECOG  $\geq$  2

Tableau 14: index pronostique international (IPI)

<b>Index pronostique international (IPI): Facteurs défavorables</b>	
• Age	$\geq$ 60 ans
• Localisations extraganglionnaires	$\geq$ 2
• Stade d'Ann Arbor	$>$ 2
• LDH	$>$ Normale
• Indice de performance selon l'ECOG	$\geq$ 2
<b>Index pronostique international adapté à l'âge (aaIPI): facteurs défavorables</b>	
• Stade d'Ann Arbor	$>$ 2
• LDH	$>$ Normale
• Indice de performance selon l'ECOG	$\geq$ 2

L'IPI constitue un modèle prédictif significatif à court terme du devenir des patients atteints d'un lymphome agressif. Quatre groupes IPI sont définis :

- faible risque (0 facteur) ;
- faible risque intermédiaire (1 facteur) ;
- haut risque intermédiaire (2 facteurs) ;
- haut risque (3 facteurs ou plus).

Une étude internationale a été réalisée avec les plus grands groupes coopérateurs et a permis de décrire un index international qui a été accepté par tous pour stadifier les patients avant traitement.

L'analyse multifactorielle des résultats obtenus dans la série prospective multicentrique nationale du groupe d'étude des lymphomes digestifs (GELD), distinguant les LPTD de bas grade et haut grade de malignité, a mis en évidence comme facteur de bon pronostic, l'âge inférieur à 65ans, le stade localisé, le siège gastrique et la possibilité d'exérèse chirurgicale, même incomplète, du lymphome. Comme pour les LNH ganglionnaires, l'obtention d'une rémission complète après traitement conditionne la survie [52,60].

- L'âge  $\leq 60$  ans vs  $> 60$  ans
- Le stade d'Ann. Arbor: I-II vs III-IV
- L'indice d'activité ECOG : 0-1 vs  $\geq 2$
- Le nombre de localisations extra ganglionnaires : 0-1 vs  $\geq 2$
- Le taux sérique de la LDH :  $\leq N$  vs  $> N$

(ECOG: Easter Cooperative Oncology Group)

### **PARIS staging system pour les lymphomes gastro-intestinaux :**

Nouvelle classification adaptée au tube digestif notamment estomac et élaborée par le groupe européen EGILS (European Gastro-Intestinal Lymphoma Study group) (Ruskoné-Fourmestaux, 2003).

TX extension non précisée

TO pas de lymphome

T1m atteinte muqueuse

T1sm atteinte s/muqueuse

T2 atteinte de musculaire muqueuse et s/séreuse

T3 atteinte de la séreuse

T4 extension séreuse et au-delà vers les organes de voisinage

NX envahissement ganglionnaire non connu

NO pas d'envahissement ganglionnaire

N1 envahissement ganglionnaire régional

N2 envahissement ganglionnaire abdominal à distance

N3 envahissement ganglionnaire extra abdominal

MX bilan d'extension non connu

MO pas d'autre localisation métastatique

M1 envahissement des tissus non contigus à la lésion digestive (péritoine, plèvre) ou organes (ex : cavum, parotide, annexes oculaires, poumon, foie, sein, autre site gastro-intestinal)

BX moelle non explorée

B0 pas d'atteinte médullaire

B1 infiltration médullaire

## **6. Facteurs pronostiques intervenant dans les lymphomes folliculaires :**

Index FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index)

Neuf facteurs pronostiques :

- Présence de signes B (amaigrissement  $\geq 10\%$  du poids du corps, présence d'une fièvre  $\geq 38^\circ\text{C}$  pendant 15 jours ; présence de sueurs nocturnes abondantes).
- Grade ECOG Performance Status  $\geq 2$
- forte masse tumorale définie par une taille  $\geq 7\text{cm}$  ou plus de 3 sites  $> 3\text{cm}$ .
- splénomégalie symptomatique (diamètre cranio-caudal  $\geq 20\text{cm}$ )
- épanchement des séreuses.
- syndrome compressif.

- $\geq 2$  localisations extra nodales.
- LDH<sup>N</sup> ;  $\beta 2$   $\mu$ globuline  $\geq 3$ mg/l.

#### 7. Classification de Murphy des lymphomes de Burkitt :

- **Groupe A** : LNH très localisés, c'est-à-dire des stades I nodaux totalement réséqués avec LDH normales, et stade I digestifs réséqués en totalité avec LDH normales.
- **Groupe B** : LNH étendus, sans atteintes neuroméningée ni médullaire ; stade I non réséqués, stade II extra nodaux et extra digestifs.
- **Groupe C** : LNH avec envahissement médullaire et/ou atteinte neuroméningée.

## V. Etude épidémiologique

### A. Epidémiologie :[32–34]

Les localisations digestives représentent 12,5 % de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens (LNH) et sont les plus fréquentes des formes extra-ganglionnaires (36 %).

Dans les pays occidentaux, les localisations gastriques sont les plus souvent rencontrées, suivies de celles du grêle, du colo-rectum, du foie et de l'oesophage.

Le LPD demeure une affection rare puisqu'il ne représente que 3 % des tumeurs malignes de l'estomac, moins de 1 % de celles de l'oesophage, du côlon-rectum et du foie mais 12,5 à 18 % des tumeurs malignes du grêle.

En fait, les résultats des études épidémiologiques varient selon les zones géographiques ou les populations adultes ou enfants considérées [33]. Les données des registres de cancers de 14 pays ont rapporté une incidence de survenue des lymphomes de l'estomac, du grêle et du côlon respectivement de 0,21, 0,16 et 0,08 pour 100 000 habitants.

Certaines études épidémiologiques ont démontré que cette incidence augmentait de 3 à 5 % l'an. Toutefois, on peut se demander si cette augmentation est réelle ou le fait d'une meilleure performance diagnostique, ou bien les deux .[34]

Les LGI s'observent à tout âge, surtout entre 50 et 70 ans .et deux fois plus souvent chez l'homme.

Les lymphomes B (90%) sont plus fréquents que les lymphomes T (10%).

La situation épidémiologique au maroc n'est pas connue.

## **B. Etiopathogénie [35–36–37–38]**

L'étiologie des LPTD reste inconnue, mais des facteurs prédisposant ont été individualisés. Divers agents oncogènes sont probablement à l'origine des lymphomes.

Ils sont susceptibles de toucher les lymphocytes B et T à divers stades de différenciation ou d'activation et il est probable que plusieurs évènements oncogènes soient nécessaires .

### **1. Facteurs de risques :**

#### **a) L'infection chronique par l'Helicobacter pylori (HP):[35–36–37]**

Les liens entre l' HP et les lymphomes gastriques ont été établis sur des arguments d'ordre épidémiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques

- selon les nombreuses études épidémiologiques ;[35]

- la prévalence de l'infection à H. pylori chez les patients atteints de lymphome gastrique du MALT est de 80 à90 %.

le risque relatif de développer ce type de lymphome était six fois plus élevé en cas d'infection par H. pylori. De plus, cette augmentation n'était constatée que pour les lymphomes gastriques,alors qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque relatif pour les lymphomes ganglionnaire .

-De plus les auteurs montraient que 88 % des patients possédaient des anticorps anti-H. pylori dans des sérums collectés quinze ans avant le diagnostic du lymphome ce qui indiquait clairement que l'infection à H. pylori précédait l'apparition du lymphome gastrique du MALT

- Des études anatomopathologiques ont démontré que les lymphomes gastriques du MALT étaient associés dans 92 à 97% des cas à une gastrite chronique à HP[36]

-L'estomac est normalement dépourvu de tissu lymphoïde. Après infection par H. pylori un infiltrat lymphoïde apparaît,c'est la gastrite chronique.

Cette hypothèse a été validée in vitro en montrant que des lymphocytes T sensibilisés par H. pylori produisent des cytokines qui stimulent la prolifération lymphoïde B [37].

-L'existence d'une prolifération lymphocytaire clonale pendant plusieurs années favoriserait l'apparition d'altérations génétiques qui auraient pour conséquence l'acquisition d'un caractère autonome de prolifération.

- **Les données thérapeutiques récentes** ;

La possibilité d'obtenir la régression du lymphome par traitement d'éradication de H. pylori constitue la preuve formelle et définitive du rôle causal de cette infection.

- **La cascade hypothétique** d'apparition du lymphome du MALT au niveau de la muqueuse gastrique après infection à HP [35].

-En réponse à l'antigène de l'HP, les lymphocytes B et T sont recrutés pour former le MALT acquis dans l'estomac. Dans de rares cas, il existe dans l'infiltration lymphoïde des cellules avec altérations géniques (Trisomie 3),favorisant l'expansion d'un clone en réponse aux cellules T activées par l'antigène de l'HP. D'autres altérations géniques, telles les translocations t (1,14)ou t (11,18) qui ont été retrouvées, et certaines non encore caractérisées,pourraient expliquer que certain lymphomes de bas grade de malignité puissent disséminer en périphérie, échappant au contrôle de l'HP. Enfin l'apparition de mutations ou de délétions du gène P53 pourrait correspondre à une transformation du LNH de bas grade en un lymphome de haut grade de malignité.

S'il est maintenant bien établi que l'infection à H. pylori favorise l'apparition d'un tissu lymphoïde dans l'estomac et son évolution vers une prolifération maligne,

le caractère H. pylori-dépendant de ce lymphome disparaît au fur et à mesure de l'accumulation d'anomalies génétiques.

Bien que la présence de la bactérie semble nécessaire au développement du lymphome, elle n'est pas suffisante, et d'autres facteurs génétiques, environnementaux ou ayant trait à la variabilité des souches bactériennes, entrent probablement en jeu.

**b) La maladie coeliaque et autres entéropathies chroniques avec carence immunitaire [17-19]**

Parmi les patients porteurs d'une maladie coeliaque de l'adulte, 14% développent un LTDP au cours de leur évolution.

Sa localisation préférentielle est au niveau de l'intestin grêle .

Le régime sans gluten ne semble pas réduire le risque de survenue de LNH au cours de cette maladie, du moins lorsque ce régime a débuté à l'âge adulte.

Par ailleurs, la maladie peut être en rémission complète lors de la survenue de la tumeur.

**c) Autres facteurs de risque [40-41]:**

- **Hyperplasie folliculaire** extensive de l'intestin grêle sans déficit en Immunoglobuline associée
- **Rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH)**
- **Maladie de Crohn**
- **Jéjuno-iléite non spécifique**
- **Gastrite chronique et inflammation périulcéreuse.**

**d) Désordres immunitaires**

- **Déficits immunitaires primaires [42]**
- **Syndrome de lymphoprolifération lié au chromosome X avec augmentation des Ig M**

- Syndrome de Wiskott–Aldrich
- Déficit immunitaire combiné
- Ataxie télangiectasie.

e) Déficits immunitaires acquis

-Chez les transplantés : Les LNH surviennent chez 1,2% des sujets transplantés. Le risque de lymphoprolifération est variable selon l'organe greffé. Cette genèse est souvent due au traitement immunosuppresseur.

La régression de certains LNH peut être obtenue par la simple diminution ou l'arrêt du traitement immunosuppresseur [43]

-Au cours du SIDA [43]:

Le risque relatif de LNH est 60 à 200 fois supérieur chez le sujet VIH positif comparé à la population générale. Il représente la plus fréquente des hémopathies malignes des sujets séropositifs.

L'atteinte extranodale est particulièrement fréquente et caractéristique. En effet, 75 à 90% des patients ont des localisations extra ganglionnaires. Dans près de 25% des cas, on retrouve l'atteinte du tube digestif : 17% des cas siègent au niveau de l'intestin grêle, 3,4% des cas au niveau du rectum et 60 à 80% de formes disséminées.

f) Les maladies auto-immunes

- Lupus érythémateux disséminé
- Polyarthrite rhumatoïde
- Syndrome de Sjögren
- Sarcoïdose

g) Virus :

-Le Virus Epstein Barr [44–46] : Son intervention est fréquente dans les lymphomes de Burkitt, souvent de localisation intestinale ou mésentérique et

survenant chez le sujet jeune. Il semble être le plus incriminé dans la lymphomagenèse de la forme endémique de ce lymphome.

-**Le virus HTLV1** (Humain T-cell Lymphocytic Virus) [42] : Certains lymphomes T intestinaux sont associés à des stigmates d'infection par le

virus HTLV1, mais plus fréquemment au Japon, aux Caraïbes ou en Afrique noire qu'en Europe.

#### **-l'hépatite C , l' hépatite B**

Plusieurs auteurs ont rapporté une augmentation de l'incidence du lymphome non hodgkinien primitif du foie chez les patients infectés par le virus l'hépatite C, la cirrhose et des médicaments immunosuppresseurs ont été proposés

Des récentes études ont montré la forte prévalence de l'infection par le VHB correspondant à la séropositivité haute VHB en Chine de 10% dans la population générale [31]. Bien qu'il demeure incertain dans quelle mesure le VHB contribue au développement de la PHL, un environnement hôte avec un déficit immunitaire pourrait jouer un rôle important [47], [48],[49].

#### **h) Autres facteurs [50]**

- **Radiations** (radiothérapie)
- **Certains solvants** tels que le chloramphénicol et l'acide phénoxyacétique
- **Pesticides et herbicides**

## **VI. CLINIQUE [51–52–53]**

Les symptômes digestifs conduisant au diagnostic de lymphome digestif sont généralement aspécifiques, et dépendent de la localisation du lymphome.

Ils miment ceux d'autres pathologies abdominales, y compris l'ulcère gastroduodéal, de la vésicule biliaire, du pancréas, ou de troubles fonctionnels ainsi que d'autres néoplasmes digestif.

La banalité de cette symptomatologie et l'évolution discrète de la maladie au stade précoce peut expliquer le retard Diagnostique qui est très variable, selon les études pouvant aller de quelques mois à plusieurs années.

Quelle que soit la localisation du lymphome, on peut observer trois principaux modes de présentation :

- Une symptomatologie floue et peu évocatrice d'une lésion organique digestive ;
- Un tableau d'emblée très évocateur d'une atteinte gastro-intestinale ;
- Une complication chirurgicale révélatrice du lymphome, souvent précédée d'une période de symptômes non spécifiques.

### **A. Signes fonctionnels :**

#### **1. Douleurs abdominales :**

Elles constituent le symptôme révélateur le plus fréquent et le plus constant. Souvent d'apparition récente, le développement de la tumeur dans la région sous muqueuse, où siège le plexus nerveux, expliquerait qu'elle soit un signe précoce, permettant un diagnostic à des stades moins évolués que dans le cadre de l'adénocarcinome.

La localisation et le caractère de cette douleur dépendent du segment du tube digestif atteint.

- Les douleurs épigastriques révèlent le plus souvent les lymphomes  
Gastriques
- douleurs de l'hypocondre droit chez 39 à 70 % des patients [1][23][38]  
revelent les lymphomes du foie

## 2. Nausées et vomissements :

Ils accompagnent souvent les douleurs abdominales

## 3. Troubles de transit :

Il s'agit surtout de constipation, plus rarement de diarrhées.

## 4. Les autres signes:

- la dysphagie peut révéler un lymphome de l'œsophage ou de l'estomac
- ictère en cas du lymphome du foie
- troubles dyspeptiques

## B. Signes généraux :

- Amaigrissement : Il est souvent modéré et inconstant
- Asthénie, anorexie : Elles sont plus ou moins fréquentes
- Fièvre : Elle peut orienter vers une nécrose tumorale ou une complication
- les sueurs nocturnes .

## C. Signes physiques :

L'examen clinique est le plus souvent pauvre mais doit s'attacher à  
Rechercher:

- Une sensibilité de l'abdomen
- Une masse abdominale
- l'hépatomégalie, la splénomégalie, et les adénopathies périphériques  
peuvent être présentes lorsque la maladie est à un stade avancé, en  
particulier dans les formes où l'histologie est agressive. [56]

- l'ictère
- l'ascite
- Œdème des MI
- Des signes de malnutrition peuvent apparaître dans des cas avancés du lymphome gastrique [58] des signes de retentissement : signe de retentissement d'une hémorragie digestive (syndrome anémique) , des troubles hydro-électrolytiques qui peuvent être entraînés par les vomissements.
- Le toucher rectal peut, dans les localisations rectales, révéler une masse bosselée de consistance plus ou moins molasse et très différente du carcinome.
- examen somatique complet à la recherche des signes de métastases.

#### **D. Les formes découverte à l'occasion d'une complication:**

- Les complications chirurgicales : (12% des cas) [54]

Occlusion due à l'invagination (lymphome du grêle ) ou à la sténose

Les hémorragies digestives : sous forme d'hématémèse ou de mélaena, Elles sont particulièrement fréquentes chez les malades ayant des localisations coliques ou rectales, mais peuvent aussi révéler un lymphome de l'estomac ou du grêle ou de l'œsophage [55]. Si l'hémorragie est rapide il apparaît alors des signes de mauvaise tolérance pouvant aller jusqu'au tableau de choc hypovolémique

Les perforations tumorales : sont classiquement fréquentes dans les localisations iléales [55-57]. Sa gravité est liée à la péritonite qui en est la conséquence. La suspicion clinique de lymphome perforé est une contre indication à l'endoscopie digestive haute

-un tableau d'insuffisance hépatique fulminante ou d'encéphalopathie hépatique est peut être révélateur du lymphome du foie

## VII. PARACLINIQUE

### A. Bilan à visée diagnostique:

#### 1. Endoscopie :

- L'endoscopie est devenue l'examen morphologique essentiel pour les lésions gastroduodénales et jéjunales proximales d'une part, les lésions rectocoliques et iléales terminales d'autre part.

La réalisation de L'Œso-gastro-duodéno-scopie et iléo-coloscopie avec biopsies systématiques est recommandée même en l'absence de lésion macroscopique [59];

#### a) Apport de l'endoscopie :

Elle permet :

- une vision directe des lésions,
- un guidage des biopsies,
- une surveillance de la réponse au traitement des patients soumis à un protocole thérapeutique.

#### b) Aspects endoscopiques :

Sur le plan anatomo-radiologique, quatre formes sont différenciées :

la forme multinodulaire, la forme infiltrante, la forme tumorale et la forme mésentérique.

La forme pseudo-anévrysmale doit être intégrée dans la forme infiltrante car elle est causée par une infiltration des plexus nerveux [35,36].

#### Oesophage :

L'atteinte oesophagienne peut simuler une achalasie (rétrécissement d'un segment distal sans anomalie muqueuse). D'autres aspects sont possibles : masse polypoïde ulcérée ou non, sténose ulcérée, grosse masse tumorale intrapariétale et multiples nodules sous muqueux [60,61].

### **Estomac [48,62,63]:**

L'aspect le plus fréquent est celui d'un ulcère entouré de gros plis dont l'importance doit faire suspecter une forme de haut grade de malignité. L'aspect est parfois loin d'être évocateur, sous forme d'érythème ou d'érosion.

Le lymphome est souvent extensif en surface et peut se développer en plages multifocales, La forme tumorale isolée est rare au niveau de l'estomac.

### **Intestin grêle [62,49]:**

Différents aspects ont été décrits. De volumineuses masses polypoïdes, surtout localisées anévrysmales de l'intestin sont pathognomoniques des lymphomes, alors que de profondes ulcérations, à limites surélevées, simulent un adénocarcinome: ces deux aspects peuvent se compliquer de perforation.

Des infiltrations annulaires sur une longueur variable, parfois associés à de petits nodules intra luminaux peuvent être responsables d'obstructions intestinales.

La présence de lésions multifocales sur l'intestin grêle est très évocatrice du diagnostic de lymphome.

### **Colon et du rectum [35,62]:**

La coloscopie est l'examen diagnostique de référence du cancer colique, avec une sensibilité de 96,7% et une spécificité de 98%. Elle visualise directement la muqueuse colique, permet les prélèvements et la résection des lésions paranéoplasiques. Elle explore la totalité du colon dans 80 à 95% des cas.

L'aspect le plus fréquent est celui d'une masse ulcérée et infiltrante, volumineuse, unifocale et circonférentielle.

## **2. Echoendoscopie :**

Elle est actuellement, le meilleur examen pour l'évaluation de l'extension pariétale, la détection des adénopathies, l'extension aux organes adjacents et l'atteinte des adénopathies de voisinage permettant ainsi d'établir un stade d'extension correct et un pronostic plus précis. La précision diagnostique est de 85% pour l'extension pariétale et de 75% pour l'extension ganglionnaire [64].

## **3. L'étude histologique de la biopsie :**

### **a) Biopsie gastrointestinale:**

Le diagnostic du LGI est fait dans la plupart du temps sur des biopsies endoscopiques.

L'efficacité diagnostique de la biopsie dépend du nombre et la profondeur des prélèvements.

Au moins 10 biopsies au total, fixées dans le formol 10% puis incluses en paraffine afin de permettre une analyse morphologique de bonne qualité, ainsi que des études IHC indispensables, voire de biologie moléculaire.

Elles doivent porter sur certaines zones précises : [60]

- sur le pourtour des ulcérations.
- sur les gros plis muqueux.
- sur toute lésion végétante.
- en territoires sains pour apprécier l'extension.

Des problèmes de diagnostic différentiel peuvent se poser du fait de la diversité des lymphomes à petites cellules B, pour les lymphomes à grandes cellules, le diagnostic de malignité ne pose pas de problème mais il risque d'être confondu avec le carcinome indifférencié, d'où l'importance d'une étude IHC.

#### **b) Biopsie hépatique:**

La biopsie hépatique reste l'outil le plus précieux pour le diagnostic de PHL. Si une masse discrète n'est pas visible à l'imagerie pour la biopsie hépatique percutanée (PLB), l'approche transjugulaire peut être raisonnable. Une étude récente a indiqué que la biopsie transjugulaire du foie peut être utilisée pour obtenir des échantillons de tissu adéquat et que les complications majeures et les taux de mortalité sont similaires à ceux avec PLB [65] .

La preuve histologique reste donc indispensable pour établir le diagnostic, elle est obtenue par une ponction aspiration, une biopsie échoguidée (60-70 %) ou laparoscopique, voire par laparotomie exploratrice [66].

#### **4. L'étude immuno-histochimique :**

L'immunohistochimie joue un rôle de plus en plus essentiel dans le diagnostic et surtout dans la détermination des sous types du lymphome .

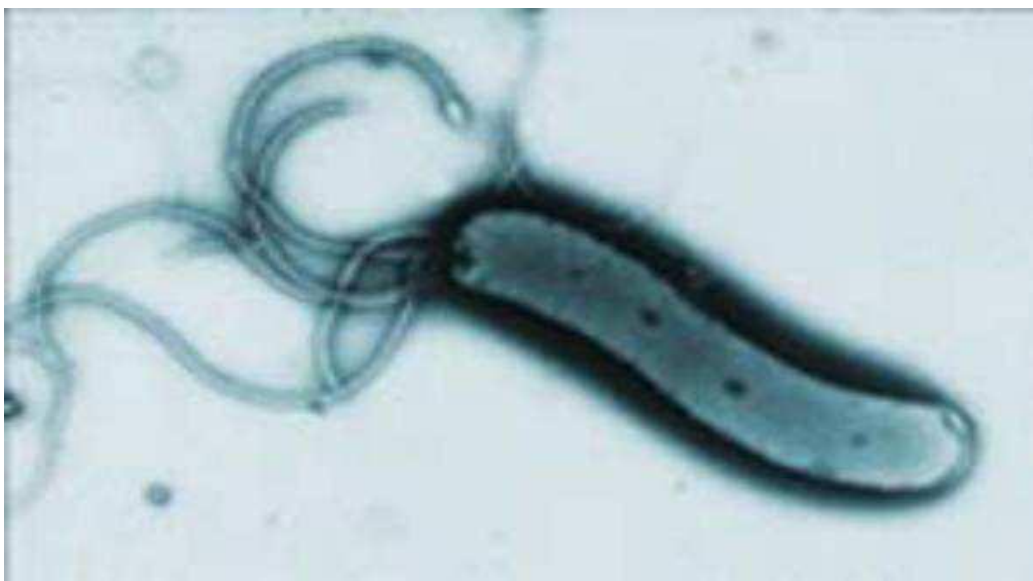
#### **5. diagnostic de l'infection à HP [67]**

La recherche de H. pylori est systématique , elle se fait par plusieurs méthodes

- soit par la voie endoscopique comme anatomie pathologie, test rapide de l'uréase, culture, PCR.
- soit par voie non endoscopique comme sérologie, test respiratoire à l'urée et la détection antigénique dans les selles. [36]

En routine, La réalisation systématique de biopsies gastriques permet de rechercher une infection à H. pylori et des lésions prénéoplasiques. Elle permet également de réaliser l'examen bactériologique avec évaluation de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques, s'ils sont disponibles.

- En l'absence de contre-indications aux biopsies, il est recommandé de pratiquer :
- pour l'examen anatomopathologique : au moins 5 biopsies gastriques (2 au niveau de l'antrum, 1 au niveau de l'angle et 2 au niveau du corps) pour le diagnostic de l'infection (de préférence par immunohistochimie) et pour étude de l'activité inflammatoire, de l'atrophie et de la métaplasie intestinale (nouvelles classifications OLGA1 ou OLGIM2 permettant d'évaluer le risque d'évolution vers un cancer gastrique en fonction du degré d'étendue et de sévérité des lésions préneoplasiques);
- pour l'examen bactériologique avec évaluation de la sensibilité aux antibiotiques, s'ils sont réalisables : 2 biopsies supplémentaires (au niveau de l'antrum et du corps) à envoyer au laboratoire de bactériologie en milieu de transport spécifique
- La sérologie doit être systématique en l'absence de H.pylori à l'histologie.
- En cas d'échec du traitement de H pylori, il est recommandé de réaliser une culture avec étude de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques avant d'établir une nouvelle ligne de traitement.



**Figure 14:** Aspect de l'HP en microscopie électronique montrant les flagelles [140]



**Figure 1 5. Coloration par HES [141].**

## 6. Biologie :

Les perturbations du bilan biologique usuel sont sous forme :

- D'anémie souvent de type mixte,
- De syndrome de malabsorption : dû à une atteinte massive du système de drainage lymphatique et une altération diffuse de la muqueuse,
- De signe de carence protidique,
- D'une élévation des taux de la  $\beta 2$  microglobuline, de LDH et de l'albumine sérique. Ils sont témoins d'une masse tumorale importante, localisée ou disséminée et aussi de mauvais pronostic. en cas de Lymphome primitif du foie Les tests hépatiques sont perturbés dans environ 70 % des cas à type de cytolyse ou de cholestase [66].
- Anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase (lymphomes T)
- Les sérologies virales VIH, VHB, VHC et EBV sont indispensables [66].

## C. Bilan à visée thérapeutique

Lors de leur découverte, les LPGI sont dans plus de 70 % des cas localisés . Le bilan d'extension doit néanmoins être systématique à la recherche d'une atteinte ganglionnaire à distance ou viscérale associée.

L'évaluation de l'extension à distance doit comprendre la recherche d'atteinte ganglionnaire périphérique et abdominale ou thoracique (tomodensitométrie).

Une atteinte au niveau du reste du tube digestif est systématiquement recherchée par endoscopie digestive haute et basse avec biopsies de toute anomalie suspecte et biopsies systématiques dans l'iléon, ainsi que par transit du grêle.

L'examen ORL doit comprendre une tomodensitométrie du cavum et/ou une endoscopie. Une biopsie médullaire est aussi indispensable pour certains types .

Au terme de ce bilan, le LPGI pourra être alors classé en 4 stades selon la classification de Ann–Arbor modifiée par Musshoff pour le tube digestif . Cette classification distingue les lymphomes loco–régionaux avec au plus une atteinte de ganglions para–tumoraux (stades IE et IIIE) des formes plus disséminées (stades II2E, IIIE et IV) de moins bon pronostic. D'autres classifications mieux adaptées au tube digestif sont actuellement en cours d'évaluation.

Les explorations para–cliniques nécessaires à l'appréciation de l'état nutritionnel et au dépistage d'insuffisances viscérales (état rénal et cardiaque en particulier) peuvent modifier les indications thérapeutiques aussi bien chirurgicales que de chimiothérapie.

Dans tous les cas, il est capital pour la conduite thérapeutique de s'assurer du caractère non métastatique du lymphome.

Un bilan sera entrepris et doit comprendre :

## 1. L'examen clinique [60]

Simple et essentiel, méthodique à la recherche de toute localisation extradigestive.

Il comprend l'examen des aires ganglionnaires superficielles à la recherche d'un L.N.H ganglionnaire, et l'examen de la sphère ORL à la recherche d'un LNH associé.

Il faut également rechercher dans l'abdomen une splénomégalie, une hépatomégalie, ou une masse tumorale pouvant correspondre à une extension mésentérique de volumineuses adénopathies. L'examen clinique recherchera d'autres localisations cutanées, rectale, etc

## 2. RADIOLOGIE [64]

### a-Opacifications

#### a- 1) TOGD et transit du grêle :

- La forme infiltrante : elle est bien visible en endoscopie, pour la déceler en radiologie contrastée, il est indispensable d'utiliser une excellente technique en double contraste. L'épaississement de la paroi se traduit par une augmentation de l'espace inter-anse, l'ectasie pariétale donne l'image classique pseudoanévrismale centrée sur la lumière intestinale.

- La forme tumorale : Elle présente les caractères sémiologiques des processus expansifs sous muqueux : lacune unique, homogène à bord irrégulier, à base d'implantation large bourgeonnante ou ulcérobourgeonnante, parfois même avec un développement endo et exoluminal

- La forme multinodulaire est également visible, sous forme d'un nodule isolé ou sous forme de nodules disséminés prédominants dans l'iléon.

### **a-2) Lavement baryté :**

Le cadre colique est correctement visualisé dans 89 à 95% des cas. Sa sensibilité en double contraste est de 84% pour le diagnostic de cancer du colon, car il permet une étude colique globale, tant sur le plan topographique que pariétal.

Mais sa sensibilité est mauvaise pour les tumeurs de moins d'un centimètre (26 à 58 %).

Si la lésion est sténosante, le lavement baryté permet de connaître l'état du colon sus jacent. Il n'est jamais demandé à titre diagnostique sauf si la tumeur est infranchissable à l'endoscopie. Il est surtout demandé dans le cadre du bilan pour préciser la topographie de la tumeur, son étendue et l'existence d'autres localisations si la coloscopie n'est pas concluante.

Cet examen ne permet pas l'analyse histologique des lésions visualisées.

### **3. Echographie :**

❖ **pour le lymphome primitif du foie , L'échographie constitue un bon examen de dépistage, montrant classiquement des lésions hypoéchogènes par rapport au parenchyme hépatique avoisinant parfois anéchogènes [39],[38)**

❖ **lymphome gastrique se présente soit sous forme tumorale difficile à différencier d'un adénocarcinome (épaississement pariétal hypo-échogène), soit sous forme infiltrante qui est très hypo-échogène, mais sans diminution de la lumière gastrique. La détection d'adénopathies hypo-échogènes et l'absence de métastases hépatiques accroissent la probabilité diagnostique de lymphome.**

❖ **Pour les localisations oesophagien, colorectale et grelique l echographie peut mettre en evidence**

- Une masse , en précisant sa consistance solide ou liquidienne, son siège et ses rapports.

- Un épaissement de la paroi intestinale qui est très hypoéchogène et parfois pseudoliquidien, ainsi que des formations cavitaires apparemment nécrosées correspondant à des formes anévrysmales.

❖ L'échographie participe au bilan d'extension, mais ne doit pas être systématique (avis d'experts). Elle permet de rechercher des adénopathies autour des repères vasculaires, une ascite, une carcinose péritonéale et des métastases ovariennes. [38] Des adénopathies abdomino-pelviennes, Une hépato-splénomégalie ainsi qu'une localisation lymphomateuse au niveau des organes intra-abdominaux sans organomégalie.

❖ Le mode doppler est utilisé en complément afin de juger de la vascularisation pariétale.

#### 4. TDM :

❖ Le lymphome gastrique peut se présenter sous différentes formes: - épaissement localisé ou diffus de la paroi gastrique, forme végétante ou ulcérée. . La lésion est spontanément légèrement hypo-dense. [41]

➤ Certains signes doivent orienter vers le diagnostic de lymphome:

- un épaissement diffus de plus de 2 cm,
- la présence de fissures dans la paroi
- l'absence d'infiltration de la graisse péri-gastrique
- la découverte d'adénopathies mésentériques (signe du sandwich) bien qu'elles ne soient présentes que dans environ 20 % des cas

➤ Il existe une corrélation entre la diffusion et l'importance de l'épaississement gastrique et le haut grade de malignité du lymphome.

-Le lymphome gastrique de bas grade est de diagnostic difficile en imagerie en coupe, l'épaississement peut être peu marqué, multifocal, la désorganisation des

plis et les ulcérations sont rarement visibles et les adénopathies sont volontiers de petites tailles et péri gastrique plutôt que régionale. [41]

❖ Pour les localisations intestinales Son intérêt réside dans l'étude de l'épaississement de la paroi ,dans l'évaluation des lésions à développement exoluminal et dans la détection des adénopathies profondes qui évoquent le diagnostic.

- L'ectasie intestinale donne l'image classique pseudoanévrismale centrée sur la lumière intestinale. Elle est facilement décelée en échographie et au scanner.

- La forme multinodulaire est souvent plus difficile à identifier sur imagerie en coupe, car les nodules sont de petite taille, et les anses ont conservés leur souplesse, sans phénomène obstructif. Les clichés d'ensemble du grêle sont peu contributifs.

- La forme tumorale est constituée d'une masse arrondie endoluminale qui peut être à l'origine d'une obstruction intestinale avec ou sans invagination. Cette masse est peu vascularisée.

- La forme méésentérique est bien mieux identifiée par l'imagerie en coupes, en raison du développement exoluminal du processus tumoral.

❖ Au niveau du foie .La scanographie abdominale retrouve des masses hypo denses, non rehaussées ou faiblement rehaussées par le produit de contraste iodé. Une prise de contraste faible (33 %) ou plus importante (16 %) est plus rarement présente [39],[38]. Après la chimiothérapie, des calcifications peuvent apparaître à l'intérieur de la lésion \*1+,\*38+.

❖ La scanographie trouve aussi son intérêt dans le bilan d'extension et permet la stratification du LNH.

## 5. IRM :

❖ À l'IRM, les lésions de lymphome non hodgkinien primitif digestif apparaissent en hypo signal en pondération T1, ne prenant pas le gadolinium, et hyper signal en pondération T2

Cependant, l'aspect de ces lésions varie sur l'IRM, elles peuvent être iso-intenses en T1, hypo- ou iso-intense en T2. Cette diversité d'intensité des images en pondération T2 peut être expliquée par le degré de réponse inflammatoire provoquée par le lymphome [39].

❖ De nouveaux agents de contraste hépato spécifiques comme le gadobénate diméglumine aident à mieux caractériser les lésions et améliorer l'architecture interne de celles-ci. Figure14 : IRM avant traitement.

## 6. La tomographie par émission de positons (TEP)

➤ La littérature indique que la TEP au FDG (fluoro-désoxy-glucose) est plus précise que la TDM dans l'évaluation de la réponse de la tumeur à la chimiothérapie chez les patients atteints de lymphome.

➤ Le rôle de la TEP dans la stadification n'est pas été très clair du fait de la grande diversité histologique du LNH, leur degré de captation du FDG est très variable.

➤ Wong et al ont montré que le degré de captation du FDG était plus important dans les lymphomes agressifs que dans les lymphomes indolents,

➤ La sensibilité et la spécificité globale de la TDM dans la maladie extra-nodale sont de 50% et 90% respectivement, tandis que celles de la TEP/TDM sont de 88 et 100% respectivement. [67]

➤ L'utilité de la tomographie par émission de positons (PET) n'a été documentée que pour les lymphomes diffus à grandes cellules B (quel que soit leur

site), mais elle est controversée pour les lymphomes MALT, qui sont fréquemment rapportés comme TEP-négatifs en raison de leur comportement indolent.

➤ Le manque d'absorption de fluoro-désoxy-glucose (FDG) peut également être dû à un volume tumoral limité, car les lymphomes MALT gastriques peuvent souvent présenter des foyers multifocaux.

➤ Le contexte de l'absorption physiologique de la FDG gastrique, qui semble être plus élevé dans l'estomac proximal, peut également diminuer la précision des analyses de PET sur ce site.

## 7. les autres examens complémentaires

### a) La biopsie ostéo-médullaire

Son but est la recherche d'un envahissement médullaire

Elle n'est pas nécessaire en cas de LG du MALT car il s'agit en général d'une maladie localisée. elle est systématique seulement si non régression après éradication de H. pylori et optionnel pour lymphomes à grandes cellules B) [68], par contre dans les autres formes du lymphome gastrique, elle doit être réalisée systématiquement.

❖ Étude du LCR (avec cyto centrifugation) pour les lymphomes à fort risque d'atteinte ou de rechute au niveau du système nerveux central (haut degré de malignité ou forte masse tumorale ou sous-type histologique Burkitt)

❖ ECG et étude de la fonction myocardique : fraction d'éjection ventriculaire ou échographie cardiaque si anthracyclines envisagées pour les lymphomes de haut degré de malignité

### ❖ La radiographie du thorax

Elle fait partie du bilan d'extension à la recherche de métastases pleuropulmonaires qui peuvent se manifester par : une opacité arrondie unique, une miliaire ou un épanchement pleural.

Actuellement, le scanner thoracique est plus performant et recommandé à la recherche de métastases pulmonaires.

❖ La scintigraphie osseuse si signe d appel .

❖ Echoendoscopie :

Elle est actuellement, le meilleur examen pour l'évaluation de l'extension pariétale, la détection des adénopathies, l'extension aux organes adjacents et l'atteinte des adénopathies de voisinage permettant ainsi d'établir un stade d'extension correct et un pronostic plus précis. La précision diagnostique est de 85% pour l'extension pariétale et de 75% pour l'extension ganglionnaire [40].

## **VIII. ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES**

Les LPTD prennent leur origine à partir des lymphocytes B ou T. Les lymphomes B prédominent nettement (90 %) et les lymphomes T (10 %) sont plus rares mais non moins intéressants sur le plan physiopathologique [35].

### **A. Lymphomes gastro-intestinaux B (LGIB)**

Les deux principales variétés de LPGI sont Les lymphomes à petites cellules d'une part et les lymphomes à grandes cellules d'autre part.

La prolifération lymphomateuse à petites cellules donne naissance aux lymphomes de bas grade de malignité du MALT car ils évoluent lentement et restent longtemps localisés, l'autre type de lymphome est constitué de grandes cellules généralement centroblastiques, à noyaux arrondis non clivés, plus rarement immunoblastiques, donnant naissance aux lymphomes de haut grade de malignité, d'évolution spontanément agressive. En effet, cette prolifération de grandes cellules est parfois associée à un composant de petites cellules, ce qui laisse à penser que les LPTD de bas grade de malignité, peuvent évoluer vers des lymphomes de haut grade de malignité, comme cela a été démontré pour les LNH ganglionnaires.

#### **1. Lymphome de la zone marginale du MALT :**

C'est un lymphome de faible degré de malignité, d'évolution lente, généralement indolent, dans les pays occidentaux, il est le plus fréquent des lymphomes digestifs. Il siège essentiellement au niveau gastrique et exceptionnellement au niveau intestinal (4% des localisations intestinales) [1].

Couramment désigné «lymphome de type MALT» ou «lymphome du MALT» et initialement décrit par Isaacson, on le dénomme selon la classification générale des lymphomes de l'OMS de 2001 «Lymphome de la zone marginale du MALT»[69,70].

### Ø Macroscopie :

La tumeur est unique dans 70% des cas . Les lésions multiples sont toujours séparées par des segments de muqueuse normale. Elles peuvent être échelonnées sur le grêle ou sur l'ensemble du tube digestif.

Plus fréquemment, il s'agit d'une ulcération entourée d'un bourrelet irrégulier.

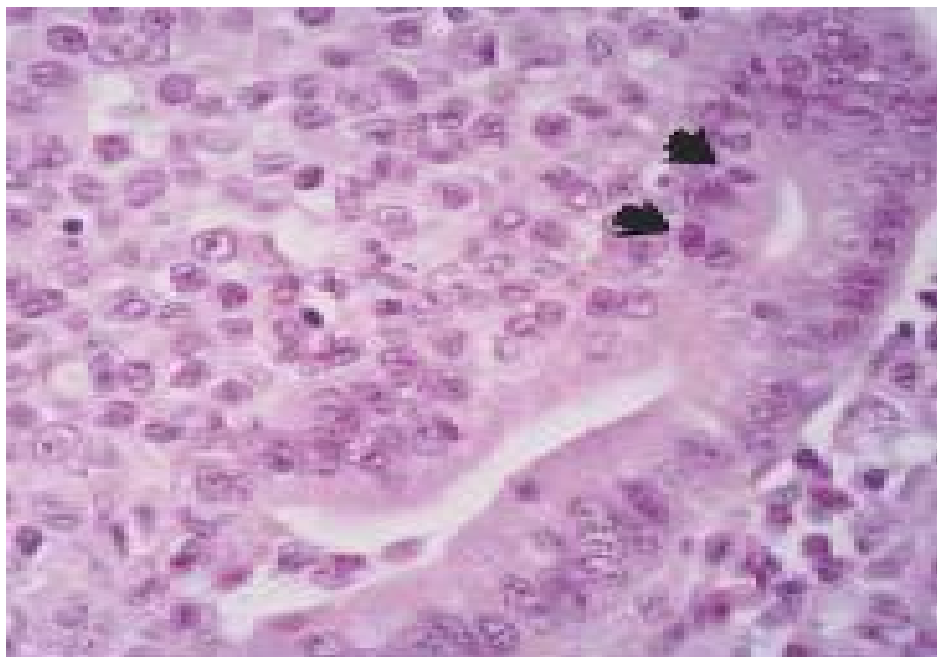
### Ø Histologie :

Les caractères histologiques sont stéréotypés associant une infiltration du chorion par des cellules lymphoïdes de petite taille, des lésions lympho-épithéliales et une hyperplasie lymphoïde folliculaire [71,72] :

- Les cellules tumorales : il s'agit d'une population cellulaire lymphoïde dense, faite de cellules de taille petite ou moyenne, les plus caractéristiques prenant l'aspect de centrocytes et appelées «centrocytes-like». Le centrocyte est une cellule de petite taille, mononucléée. Il a un noyau très dense dont les nucléoles existent, mais n'est bien visible qu'au microscope électronique, et un cytoplasme abondant.
- Les centrocytes-like sont issues de la zone marginale ou dôme et sont plus rarement monocytoïdes ou d'aspect lymphocytaire.
- La plasmocytose apicale : Les plasmocytes sont souvent présents dans la zone superficielle du chorion. Elles sont le plus souvent réactionnels, polytypiques, parfois monotypiques, exprimant la même chaîne légère d'immunoglobulines que la prolifération lymphoïde à petites cellules, traduisant dans ce cas une différenciation plasmocytaire de la prolifération tumorale.
- Les lésions lympho-épithéliales (LLE) : Elles sont définies par une infiltration et une destruction de l'épithélium des glandes et /ou des cryptes par les cellules tumorales. Elles s'associent à des anomalies épithéliales, avec un

épithélium dégénératif, éosinophile, en partie détruit. Elles reproduisent la structure lympho-épithéliale du dôme.

- L'hyperplasie folliculaire lymphoïde (HFL) est constante, facile à reconnaître quand les centres germinatifs sont volumineux, plus difficile à mettre en évidence quand ils sont colonisés et plus ou moins détruits par les cellules lymphoïdes tumorales.
- Des cellules blastiques à type de centroblastes ou d'immunoblastes sont souvent présentes en petit nombre



**Fig.16 HESx400 : lymphome de la zone marginale du MALT : les petites cellules dites centrocytes-like infiltrent l'épithélium des glandes pour former des lésions lymphoépithéliales [73]**

Ø **IHC** : [71.72]

L'étude immunohistochimique (IHC) démontre le phénotype B (CD20+, CD79a+) de la population tumorale, exprimant une Ig de surface le plus souvent de type IgM monotypique (plus rarement IgA ou IgG) retrouvée ou non dans la

population plasmocytaire et l'absence d'expression de certains anticorps (CD5, CD10, CD23).

Ø Cytogénétique et biologie moléculaire : [47–74]

- Les techniques de biologie moléculaire avec amplification génique (PCR) peuvent permettre la mise en évidence d'un réarrangement clonal du gène de la chaîne lourde des immunoglobulines.

Les cellules tumorales expriment des IgM avec restriction de la chaîne légère, typique du lymphome.

- La trisomie 3 : Elle est présente dans le lymphome du MALT, mais elle n'est pas spécifique.
- La translocation t(1;14) : elle a été décrite en 1992 par WOTHERSPOON qui a démontré la présence de t (1;14) dans le lymphome du MALT. Cette translocation juxtapose le gène Bcl 10 du chromosome 1 à coté du gène des immunoglobulines du chromosome 14, et responsable de l'hyperexpression du Bcl 10.

Cette translocation est rare, vue dans moins de 5% des lymphomes du MALT.

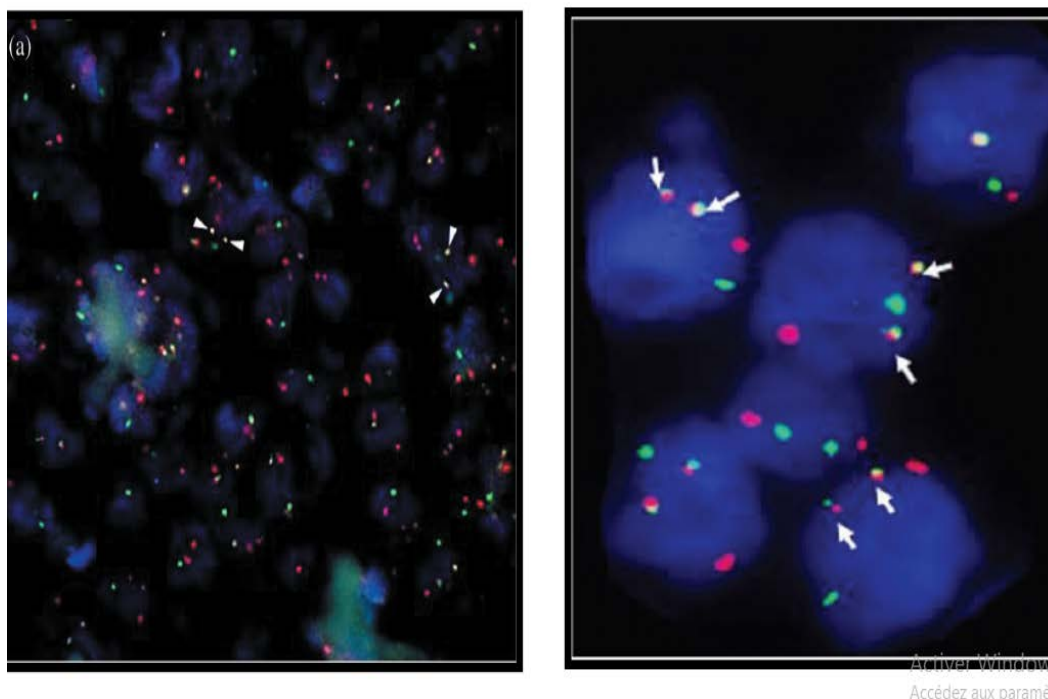
- La translocation t(11;18) : est trouvée dans environ 30% des lymphomes du MALT. Levine et al. ont décrit les anomalies du chromosome 11 dans certains lymphomes en 1985; plus tard en 1997, Horsman et al. démontrent que t(11;18) était spécifique du lymphome du MALT.

En 1997, Ott et al. trouvent que cette translocation était spécifique du lymphome du MALT de bas grade mais non des tumeurs de haut grade. L'analyse détaillée des gènes impliqués dans la translocation montre que la t(11;18) est associée à une fusion entre les gènes API2 et MALT1.

Il paraît que la protéine de fusion API2/MALT1 peut activer le site d'aval sans nécessiter une liaison à l'antigène récepteur. D'autre part, les cas portant la

translocation t(11;18) montrent l'expression nucléaire de la protéine Bcl10, bien qu'à des niveaux beaucoup plus bas.

**N.B** : Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment retrouvées sont la trisomie 3 (50 à 60%) et translocation t (11;18) (20 à 50%) [].



**Figure 17 : Les modèles d'hybridation in situ de fluorescence (FISH) dans des cas de Translocation (11,18) (q21, q21) de lymphomes diffus à grande cellule B [38, 39]**

#### Ø Diagnostic différentiel [75]

- Lymphome du manteau : Le diagnostic est éliminé devant:
  - Une prolifération monotone de petites cellules aux noyaux clivés, sans cellules activées
  - L'absence de lésions lymphoépithéliales
  - Une positivité du CD5 et de la cycline D1
  - Le pourcentage souvent élevé de cellules en phase de prolifération (Mib1)
  - La t(11;14).

- Lymphome folliculaire : les critères de diagnostic du lymphome folliculaire sont :

- L'architecture folliculaire
- Une positivité du CD20, CD10, Bcl2 et du Bcl6 –La t(14 ;18)

- Lymphome de Burkitt :

Il peut être confondu avec un lymphome du MALT sur des biopsies de mauvaise qualité, fixées au formol, coupées de façon épaisse et montrant des LLE. Cependant le jeune âge des patients, de meilleures coupes et surtout une IHC avec une positivité des cellules avec CD10, Bcl6 et Ki67–Mib1 et une négativité du Bcl2 permettront le diagnostic

- Infiltrats lymphoïdes douteux

- Sont en faveur du lymphome : le monomorphisme de la prolifération et l'absence de plasmocytes et de follicules lymphoïdes,
- L'IHC affirme le caractère monotypique de la prolifération, en révélant à la surface des petits lymphocytes un seul type de chaîne légère,
- Dans quelques cas, malgré les études de cytogénétique et de biologie moléculaire, le diagnostic du lymphome du MALT ne pourra être affirmé et le pathologiste devra proposer le diagnostic d'infiltrat lymphoïde atypique de signification indéterminée et conseiller de nouvelles biopsies.

### Ø Evolution

Les lymphomes de la zone marginale du MALT sont des lymphomes de bas grade de malignité, d'évolution indolente et généralement localisés. Ils peuvent se transformer en lymphome de haut grade de malignité lorsqu'il apparaît un ou plusieurs contingents de grandes cellules.

La fréquence de cette transformation en haut grade de malignité n'a jamais été clairement établie, mais plusieurs observations, grâce à leur suivi au long cours, semblent témoigner de cette possible évolution.

## 2. Maladie des chaînes légères alpha : immunoproliférative small intestinal disease (IPSID) : [5,7]

La maladie des chaînes légères alpha atteint surtout des sujets de 15 à 35 ans, originaires principalement du bassin méditerranéen mais aussi d'autres pays dont les conditions d'hygiène sont insuffisantes. L'épidémiologie suggère le rôle majeur d'une stimulation locale intense et prolongée dans la survenue de la prolifération clonale de cellules B.

### Ø Macroscopie :

L'atteinte est diffuse à un segment plus ou moins long du grêle.

L'aspect le plus fréquent est un épaissement global de la muqueuse avec disparition du plissement. Dans de rares cas, il existe des nodules multiples et plus rarement une véritable tumeur.

### Ø Histologie :

Les lésions sont classées en trois stades de selon les aspects cytologiques et architecturaux :

- Stade A : infiltrat dense homogène, limité à la muqueuse et fait de plasmocytes normaux et de villosités épaissies
- Stade B : il est fait d'un infiltrat invasif de plasmocytes très dystrophiques et d'immunoblastes isolées ou en amas. L'atrophie villositaire est totale.
- Stade C : c'est un LNH immunoblastique formant des tumeurs circonscrites ou des infiltrats diffus.

Ces trois aspects sont successifs, mais parfois s'observent simultanément au sein d'un ou plusieurs segments du tube digestif.

### Ø IHC :

Les cellules lymphoïdes B synthétisent des immunoglobulines particulières par l'absence de chaînes légères et par la présence de chaînes lourdes alpha, anormalement courtes.

### Ø Evolution :

Deux formes cliniques principales correspondent à deux stades évolutifs :

- au début, il s'agit d'un syndrome de malabsorption et d'une entéropathie exsudative ; une rémission complète clinique, histologique et immunologique de longue durée peut alors être obtenue par antibiothérapie orale
- dans 30% des cas, la maladie est révélée par un syndrome tumoral.

### 3. Lymphome B diffus à grandes cellules :

Relativement fréquent (70%) par rapport aux autres formes, ils sont généralement localisés dans le siège gastrique ou intestinal [1].

On distingue artificiellement deux types de lymphomes gastriques à grandes cellules B :

- Celui résultant d'une transformation probable d'un lymphome de la zone marginale du MALT.
- Celui résultant d'un lymphome à grandes cellules B développé de novo dans le tractus digestif selon la classification OMS, dénommé lymphome diffus à grandes cellules B.

La frontière entre lymphome à grandes cellules et à petites cellules est parfois difficile à établir et un véritable consensus sur le nombre et la répartition des grandes cellules nécessaire et suffisant pour affirmer un contingent de haute malignité.

Ø **Macroscopie :**

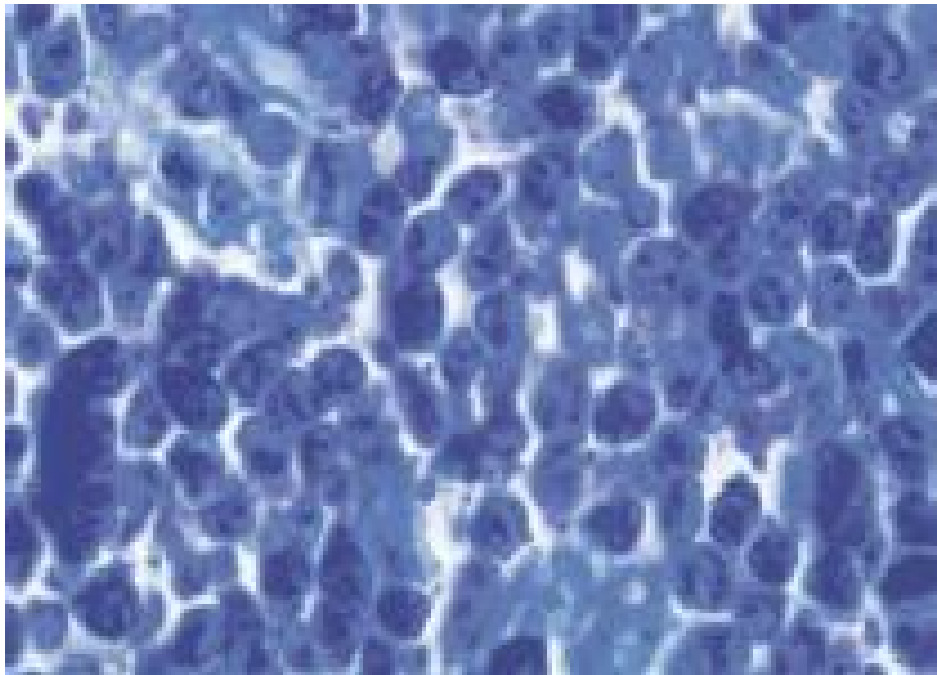
L'aspect macroscopique réalise une ulcération parfois tumorale et obstructive au niveau intestinal [35].

Ø **Histologie :**

La tumeur est constituée de cellules de grande taille, de type centroblastique ou immunoblastique avec de nombreuses mitoses [35,32].

Ø **IHC :**

Les caractères IHC sont les mêmes que les lymphomes de type MALT, on y met plus souvent en évidence une sécrétion intra cytoplasmique d'une immunoglobuline monotypique.



**Fig.18 : lymphome B diffus à grandes cellules : grandes cellules centroblastiques polymorphes [35]**

#### Ø Diagnostic différentiel: [75]

Les lymphomes à grandes cellules sont à distinguer des carcinomes indifférenciés :

- Le carcinome indifférencié se caractérise par des cellules irrégulières, parfois cohésives, à noyaux angulaires de tailles inégales,
- Les anticorps anti-cytokératines sont positifs dans le carcinome indifférencié.

#### ➤ Evolution :

On distingue artificiellement deux types de lymphomes à grandes cellules. Le premier résulte d'une transformation probable d'un lymphome de la zone marginale du MALT lorsqu'il s'y associe un contingent lymphomateux à petites cellules, avec les LLE caractéristiques. L'autre correspond au lymphome à grandes cellules prenant naissance de novo et classé selon la nouvelle classification OMS en lymphome B diffus à grandes cellules. La distinction entre ces deux formes ne semble pas avoir un intérêt pronostic.

La frontière entre lymphome à grandes cellules et à petites cellules est quelquefois difficile à établir et un véritable consensus sur le nombre et la répartition des grandes cellules nécessaire et suffisant pour affirmer un contingent de haut grade de malignité est difficile à formuler.

Le pronostic est meilleur que celui des carcinomes.

#### 4. Lymphome à cellules du manteau ou polypose lymphomateuse (LCM):

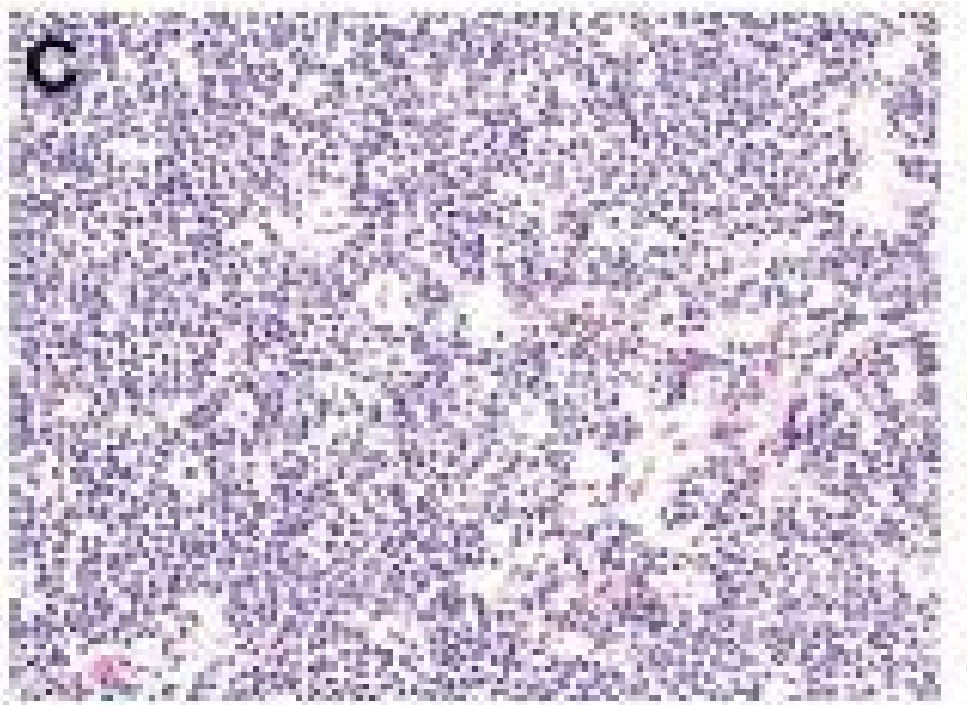
Les LCM représentent moins de 10% des LPGI de type B. L'atteinte de l'intestin grêle, du colon et des ganglions mésentériques est quasi constante. Les localisations gastriques associées sont fréquentes (64% des cas). La maladie est souvent découverte à un stade avancé, avec une atteinte médullaire dans les deux tiers des cas [76,77 ].

Ø **Macroscopie :**

Les lymphomes à cellules du manteau de localisation digestive prennent l'aspect caractéristique d'une polypose lymphomateuse intestinale avec parfois une masse tumorale iléale associée (34%) [77].

Ø **Histologie :**

L'aspect histologique est stéréotypé: les cellules tumorales sont de petite taille avec un noyau clivé, un cytoplasme peu abondant, parfois groupées en nodules, classiquement sans LLE .



**Fig.19: lymphome du manteau: présence de lymphocytes de petite taille [35]**

Ø **IHC:**

L'IHC montre un phénotype caractéristique des cellules lymphomateuses : CD79a, CD20+, CD5+ et cyclineD1+, CD10-, CD23-, elles expriment une immunoglobuline de surface de type IgM et IgD avec une restriction de chaîne légère généralement Kappa

### Ø Cytogénétique et biologie moléculaire :

Les études de biologie moléculaires ont montré les mêmes anomalies que celles observées dans les lymphomes ganglionnaires des cellules du manteau, c'est-à-dire un réarrangement fréquent du gène Bcl-1 dû à une translocation t(11;14) (q13;q32) et accompagné de l'hyper expression de la cyclineD1 impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire [10,54].

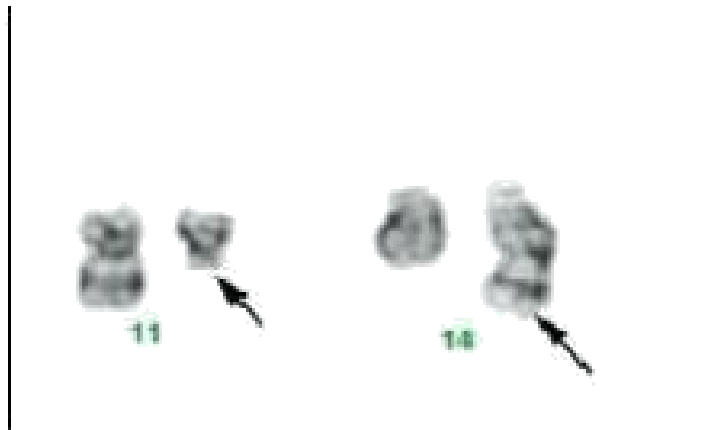


Fig.20 : Caryotype partiel montrant la t(11;14) (q13;q32) [54]

### Ø Diagnostic différentiel : [51,58]

L'aspect macroscopique de la polypose lymphomateuse ne correspond pas toujours à un lymphome des cellules du manteau, soulignant que ce diagnostic ne peut être retenu qu'après une étude histologique, IHC et parfois moléculaire. Les diagnostics différentiels sont :

- La localisation d'une leucémie lymphoïde chronique (CD5+, CD23+),
- Un lymphome folliculaire de faible malignité (CD10+, CD5-, CD23-)
- Un lymphome de type MALT
- Un lymphome T (CD3+, CD7+ et négatif avec CD5, CD4, CD8 et l'EBV) il montre un réarrangement clonal du gène TCR.

Ø Pronostic : il est redoutable.

## 5. Lymphome folliculaire:

Vraisemblablement parce qu'il est actuellement mieux identifié, le lymphome folliculaire primitif digestif n'est pas aussi rare qu'on le pensait (4% des lymphomes intestinaux) [35]. Il siège préférentiellement au niveau intestinal, en particulier duodéal. Il est le plus souvent localisé mais peut être disséminé sur le tube digestif avec également une atteinte médullaire [59,60].

Il possède les mêmes caractéristiques morphologiques et IHC que les lymphomes ganglionnaires équivalents.

### Ø Macroscopie :

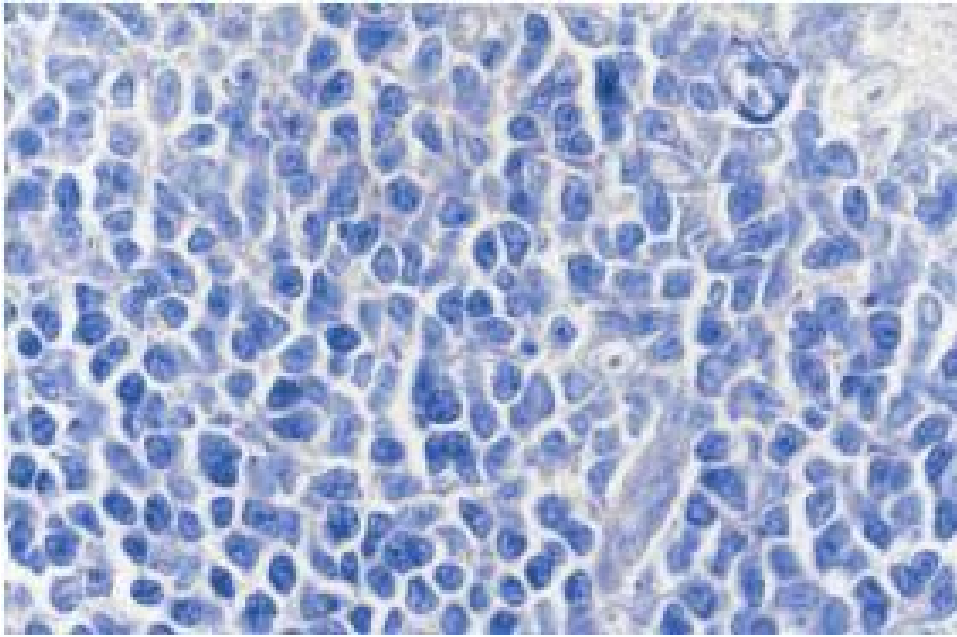
L'aspect macroscopique est variable: infiltration sténosante, exophytique ou nodules blanchâtres ou aspect polypoïde .

### Ø Histologie :

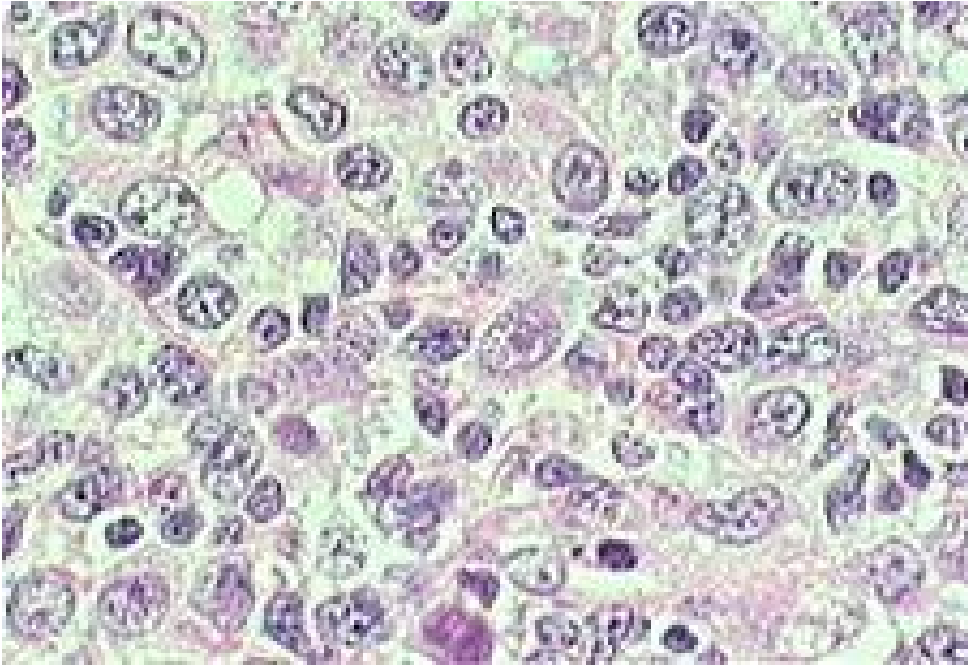
Il est constitué des cellules normalement présentes dans un centre germinatif (cellules centrofolliculaires), petites ou moyennes, centrocytiques et centroblastiques en proportions variées [51,58].

Selon la classification de l'OMS, le lymphome folliculaire est gradé d'après la proportion de centroblastes, corrélée à l'évolution clinique. On distingue trois grades se basant sur le nombre absolu de centroblastes comptés dans dix follicules examinés au fort grossissement [78].

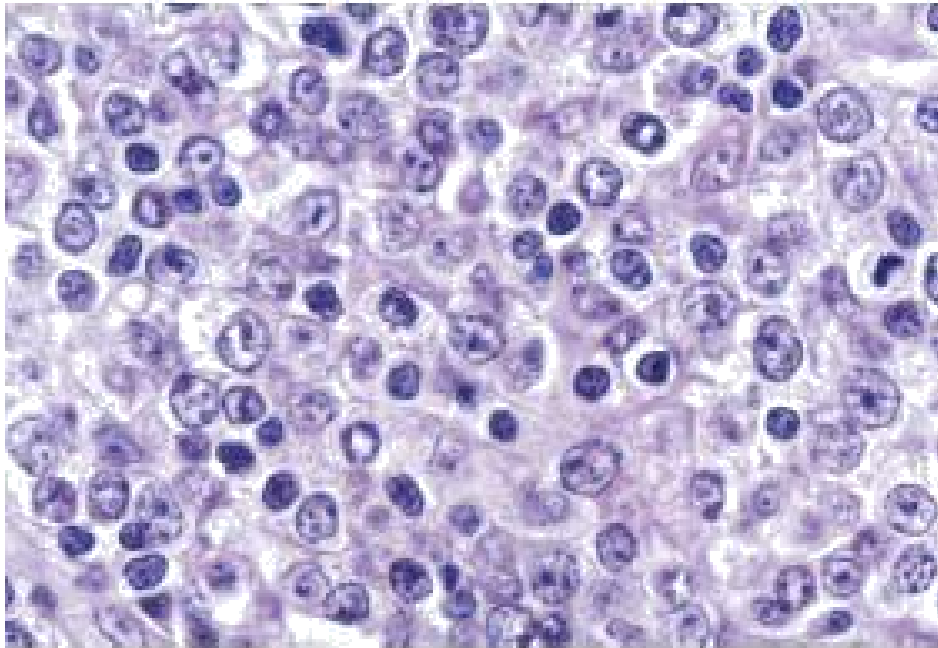
- Le grade 1 comporte de 0 à 5 centroblastes par champ avec prédominance de petites cellules clivées ;
- Le grade 2 est mixte, il comporte de 6 à 15 centroblastes par champ ;
- -Le grade 3 plus de 15 centroblastes par champ, avec prédominance des grandes cellules. Dans le grade 3a, des centrocytes sont encore présents, tandis que le grade 3b ne comporte que des nappes de centroblastes.



**Fig.21** (coloration Giemsa x 1000) lymphome folliculaire de grade 1 : prédominance de centrocytes [78]



**Fig.22** : lymphome folliculaire de grade 2 : cellularité mixte [78]



**Fig.23 (Hématoxyline-éosine x 1000) lymphome folliculaire de grade 3 :  
prédominance des centroblastes [78]**

Ø **IHC :**

Les cellules tumorales expriment CD20 et CD10 mais sont négatives au CD5 et au CD23.

Ø **Cytogénétique et biologie moléculaire:**

Les lymphomes folliculaires sont associés à une translocation t(14;18) qui dérègle l'expression de la protéine Bcl-2 et confère aux cellules lymphomateuses davantage de croissance en évitant leur disposition par le phénomène d'apoptose

[55]. La protéine Bcl-2 peut être surexprimée même en l'absence de translocation t(14;18) [35].

Des réarrangements de BCL6 sont trouvés dans 15 % des cas et des mutations siégeant dans la partie en 5' du BCL6 dans 40 % des cas [35].

Ø **Diagnostic différentiel** : [75]

- **Hyperplasie folliculaire majeure** :

Le diagnostic différentiel du lymphome folliculaire est posé essentiellement avec l'hyperplasie. Elle se manifeste par des follicules multiples parfois confluent, estompant l'architecture et débordant la capsule avec négativité du Bcl2.

C'est un problème fréquent, classique dans la polyarthrite rhumatoïde, résolu, si nécessaire, par la cytogénétique et la biologie moléculaire.

- **Hyperplasie folliculaire avec centres germinatifs en transformation progressive** : Les follicules sont volumineux, monomorphes et constitués de lymphocytes mûrs pouvant englober des restes de centre germinatif disloqué.

- **Hyperplasie angiofolliculaire de la maladie de Castelman localisée (hyalinose vasculaire)** :

Follicules lymphoïdes à centre germinatif atrophique traversé de capillaires à paroi hyalinisée entouré d'un manteau hypertrophique agencé en «cible», simulant un lymphome parce que formant une masse lymphoïde dépourvue de sinus.

Ø **Evolution** :

L'évolution est souvent indolente. La majorité des lymphomes folliculaires évoluent vers la transformation en lymphome diffus à grandes cellules B. cette transformation est indépendante des traitements reçus, avec un risque variant de 5 à 10 % par an en fonction de l'importance du contingent de grandes cellules.

Le risque de transformation est plus important en cas d'anomalies du 6q, du 17p et de délétions du 9p.

Le grade de malignité et le pronostic des lymphomes folliculaires dépendent des proportions des centrocytes et des centroblastes.

Les grades 1 et 2 ont la même évolution clinique, souvent indolente, alors que le grade 3 est une maladie plus agressive. Il est donc très important de différencier les grades 1 et 2 d'une part, et le grade 3 d'autre part.

## 6. Lymphome de Burkitt 35, ,46,79].

Les lymphomes de Burkitt, endémiques ou sporadiques, peuvent être observés typiquement dans la région iléo-cæcale chez l'enfant ou l'adulte jeune

### Ø Macroscopie :

Il s'agit de tumeurs ou d'ulcérations sténosantes ou non.

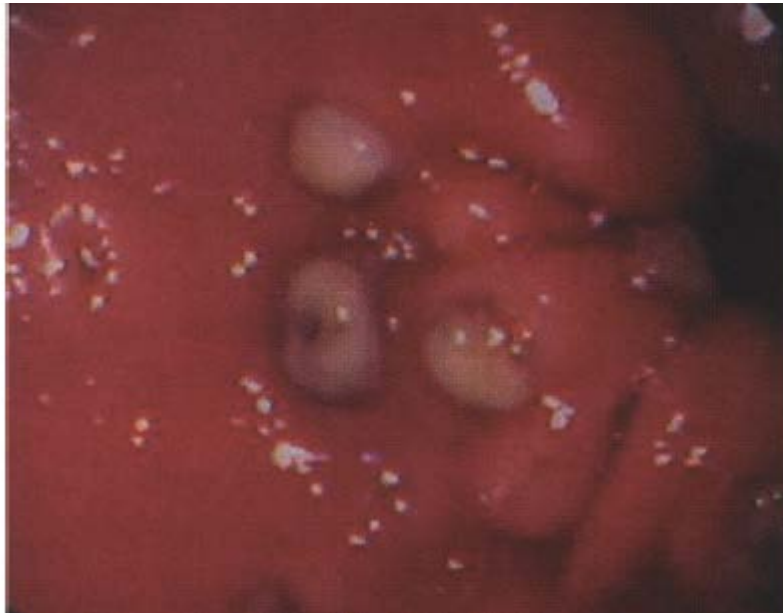


Fig.24 : aspect endoscopique de "coffee cup-like" ulcerations caractéristiques du lymphome de Burkitt gastrique. [80].

### Ø Histologie :

Infiltration monotone par des cellules de taille moyenne (10 à 20 microns environ de diamètre) dont les noyaux contiennent plusieurs nucléoles centraux (2 à 5), la chromatine est diffuse. Le cytoplasme de ces cellules, moyennement abondant, apparaît fortement basophile, avec parfois quelques vacuoles lipidiques visualisées

plus aisément sur les empreintes cytologiques. Ces cellules sont associées à de nombreux macrophages à corps tangibles responsables de l'aspect caractéristique en ciel étoilé.

Cette prolifération cellulaire présente un index mitotique élevé.

#### Ø IHC :

L'immunohistochimie montre un phénotype typique du lymphome de Burkitt: CD79a+, 20+, 10+ et Bcl 6 positive mais Bcl 2 négative. L'indice de prolifération est très élevé : autour de 100% des cellules expriment le Ki67 [35,81].

#### Ø Cytogénétique et biologie moléculaire :

Les lymphomes de Burkitt expriment une IgM. Les études cytogénétiques retrouvent un réarrangement clonal du gène de la chaîne lourde des immunoglobulines et une translocation t(8;14), t(2;8) ou t(8;22) impliquant le gène c-myc [79].

La mise en évidence de translocations, dont la plus fréquente est la t(8;14)(q24;q32), est responsable d'une hyperexpression de c-myc dans les lymphomes de Burkitt, en juxtaposant la région codante de c-myc à des régions enhancers des gènes des immunoglobulines qui ont une fonction trans-activatrice sur des gènes situés jusqu'à une distance de 500kb. Du fait de l'activité physiologique de ces enhancers sur les lymphocytes B (impliqués dans la genèse des immunoglobulines), la résultante est donc l'existence d'un taux très élevé de protéine c-myc dans les tumeurs présentant ces translocations .

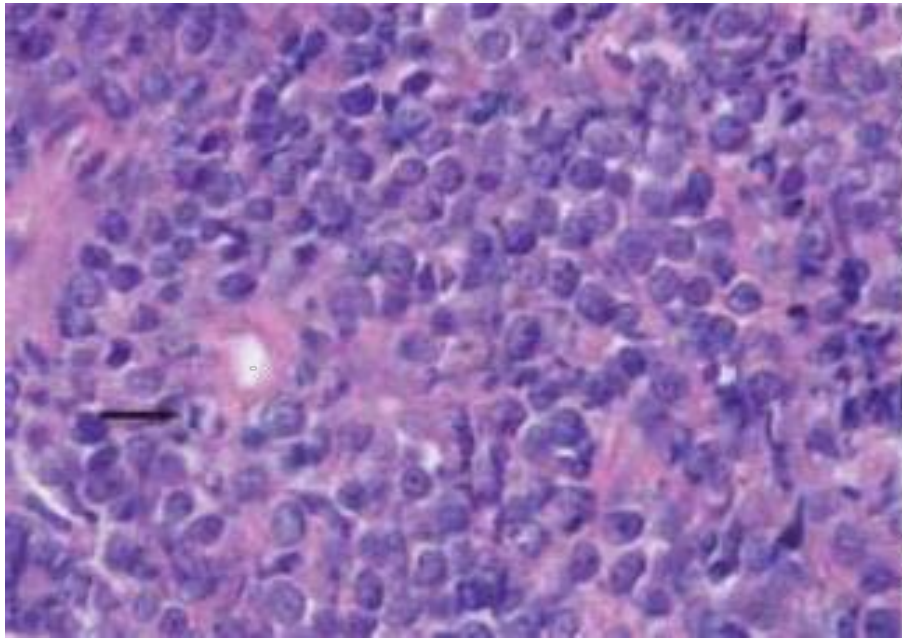


Fig.25 : Prolifération lymphoïde monomorphe de cellules de taille moyenne. La chromatine, réticulée, contient plusieurs petits nucléoles. Une mitose est visible (flèche). Il n'est pas visualisé de macrophage réactionnel. (H.E. x 400). [79]

## **B. Lymphomes gastro-intestinaux T:**

Les lymphomes digestifs de phénotype T représentent moins de 5% de l'ensemble des LPGI. Ils siègent presque tous au niveau de l'intestin grêle (jéjunum 80%) mais demeurent moins fréquents que les lymphomes B dans cette localisation. Les atteintes gastriques et coliques sont rares (10%) [35].

Plusieurs types de lymphomes T ont été décrits:

### **1. Lymphomes T intestinaux associés à une entéropathie (EATCL ou EATL)**

Les premiers cas de lymphomes T intestinaux décrits ont été les lymphomes de l'intestin grêle associés à une entéropathie d'où la dénomination «Enteropathy Associated T-cell Lymphoma ou EATCL» ou «Enteropathy type T-cell Lymphoma ETL». Cette entéropathie est le plus souvent associée à une atrophie villositaire identique à celle de la maladie coeliaque ou d'une jéjuno-iléite ulcéreuse. Le

lymphome T peut survenir au cours d'une maladie coeliaque connue ou être la première manifestation conduisant à la découverte d'une atrophie villositaire du grêle, le diagnostic de maladie coeliaque précède celui du lymphome dans 57% des cas, est simultanée dans 32% des cas et postérieure dans 11% des cas [35,82].

Ø **Macroscopie :**

L'ulcération tumorale est commune.

Ø **Histologie :**

Les cellules tumorales, dans la plupart des cas, sont de taille moyenne avec un noyau rond ou anguleux et un nucléole important. Une quantité modérée de cytoplasme rose est habituellement présente. Il peut y avoir une très grande infiltration par des histiocytes et des éosinophiles cachant les cellules tumorales.

Ø **IHC [66]:**

Les cellules tumorales expriment le CD3 cytoplasmique, mais, bien qu'elles expriment des molécules cytotoxiques comme TIA-1; le CD8 et le CD4 sont habituellement négatifs.

Une forme rare de l'ETL possède un infiltrat intra épithélial riche en cellules lymphomateuses positives pour CD8 et CD56.

L'analyse phénotypique montre que dans 50% à 100% des cellules ont un phénotype anormal avec perte du CD8 et du CD3 de surface.

Ø **Cytogénétique et biologie moléculaire [83]:**

La monoclonalité du TCR peut être détectée par PCR. Une examination prudente de la muqueuse adjacente révèle fréquemment un infiltrat de lymphocytes anormaux phénotypiquement avec un réarrangement monoclonal du TCR.

Ø **Diagnostic différentiel [75]:**

- Processus réactionnel : le lymphome T périphérique avec préservation des follicules lymphoïdes difficile à différencier d'un processus

réactionnel (atypie des lymphocytes T? phénotype anormal ?). Si l'analyse phénotypique montre que plus de 30% des lymphocytes T intra épithéliaux sont négatifs pour le CD8 et le CD3 de surface, le lymphome T intra épithélial de bas grade est probable, et l'analyse génotypique doit être faite.

- Lymphome anaplasique à grandes cellules : Occasionnellement, les cellules tumorales sont plus pléomorphes et ressemblent au lymphome anaplasique à grandes cellules. Le diagnostic est porté sur la morphologie et le phénotype (typiquement CD30+, EMA+ et ALK+)
- La maladie d'Hodgkin : le diagnostic est porté par IHC.

Ø **Evolution :**

L'évolution est globalement péjorative caractérisée par la très grande fréquence des rechutes locales. Le pronostic de ces lymphomes T paraît plus péjoratif que celui des LPTD de haut grade de phénotype B [10].

## 2. **Lymphomes T intestinaux sans entéropathie [10,11]**

Le second groupe de lymphomes T est celui qui survient sans entéropathie et associé à une réaction éosinophile.

Ø **Macroscopie :**

Les tumeurs, généralement du grêle, peuvent être multiples, parfois ulcérées, nécrosées et peuvent être diagnostiquées lors d'une complication inaugurale.

Ø **Histologie :**

Les cellules tumorales sont souvent rares et le diagnostic peut être difficile. Elles sont généralement de grande taille, parfois multinucléées, et il existe des polynucléaires éosinophiles au sein de l'infiltrat tumoral.

### 3. Autres types de lymphomes T [66]:

Lymphome T intestinal pléiomorphe à petites cellules de faible malignité ou lymphome T atteignant de façon diffuse l'intestin grêle, se rapprochant des IPSID.

L'infiltrat, fait de lymphocytes T CD4+ de petite taille, est en règle parsemé de granulomes épithélioïdes, rattachés à une production d'interleukines.

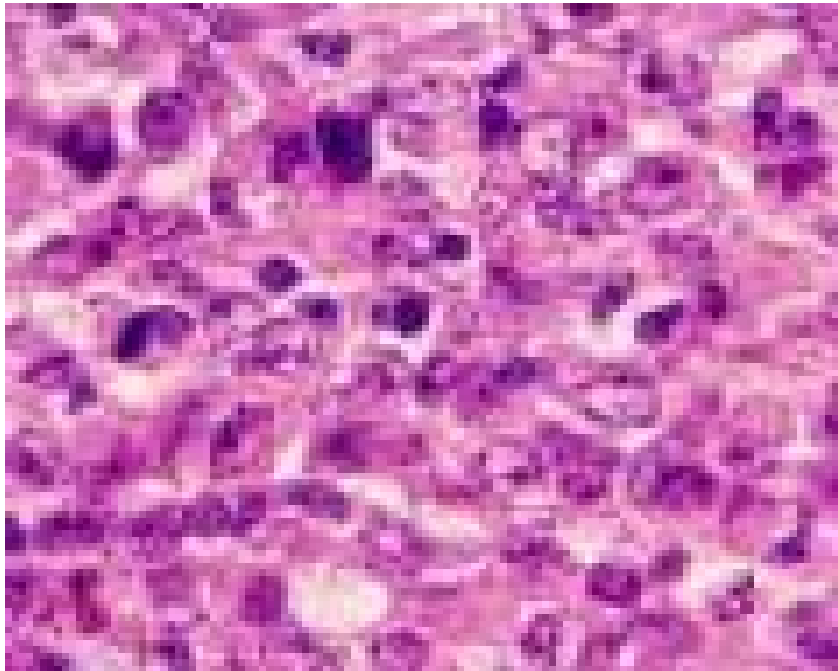


Fig.26: les cellules tumorales sont de taille moyenne avec des nucléoles importants

[52]



Fig.27 : CD3 positif au niveau des cellules tumorales [52]

### **C. Les lymphomes associés à un déficit immunitaire [43,50]:**

Ils ont les mêmes caractéristiques que les lymphomes ganglionnaires et sont liés à l'EBV. Leur problème diagnostique est de reconnaître le lymphome dans de petites biopsies faites sur une muqueuse inflammée et ulcérée. L'IHC et l'hybridation in situ de l'EBV sont utiles pour établir le diagnostic du lymphome.

- Au stade débutant de la maladie, il y a activation polyclonale des cellules B puis surviennent des lymphomes de Burkitt. L'EBV (virus Epstein Barr) est présent dans 50% des cas [23].
- Au stade de déficit immunitaire important, surviennent des lymphomes B diffus à grandes cellules, généralement associés à l'EBV.

### **D. Histologie du lymphome hépatique : [84,85,86,87,88,89,90]**

Les lymphomes primitifs du foie sont exceptionnels et ils peuvent se manifester selon trois modes :

- découverte d'une ou de plusieurs tumeurs hépatiques ;
- infiltration tumorale diffuse sans adénopathie ;
- survenue d'une insuffisance hépatocellulaire sévère .

#### **1. Lymphomes à forme tumorale :**

##### **Macroscopie**

Les nodules tumoraux, uniques ou multiples, ont un diamètre pouvant atteindre 20 cm

##### **Histologie.**

- lymphomes diffus à grandes cellules

La majorité des lymphomes primitifs du foie sont des lymphomes diffus à grandes cellules, de phénotype B, exprimant l'antigène CD 20.

Ils constituent 90 % des lymphomes primitifs du foie (LPF) mais restent rares avec moins de 300 cas décrits dans la littérature.[85]

Ils sont parfois observés chez des patients immunodéprimés, soit par un traitement immunosuppresseur donné après une greffe, soit par une infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Il est donc important de rechercher des arguments en faveur du rôle d'une infection par le virus Epstein Barr, à savoir l'expression de la protéine membranaire de latence LMP-1 et des ARNm EBER.

D'autres types histologiques ont également été décrits.

- Les lymphomes B de faible malignité du MALT sont caractérisés par des infiltrats lymphoïdes denses dans les espaces portes [10]. Les cellules lymphoïdes tumorales, de petite taille, peuvent pénétrer la paroi des canaux biliaires interlobulaires et réaliser des lésions lymphoépithéliales. Ces cellules expriment l'antigène CD 20 mais, à la différence des cellules du lymphome B du manteau, n'expriment, ni l'antigène CD 5, ni la cycline D1, ni les immunoglobulines D. La relation entre une infection virale C ou une maladie autoimmune comme la cirrhose biliaire primitive et la survenue de ce type de lymphome a été suggérée.

- lymphome de Burkitt.

Le lymphome de burkitt est exceptionnel

- Lymphome T

Quelques lymphomes T primitifs du foie à forme tumorale ont été décrits, mais leur réalité est contestée.

## **2. Infiltration lymphomateuse diffuse sans adénopathies :**

Certains lymphomes, essentiellement de phénotype T, dénommés lymphomes T hépatospléniques, peuvent se présenter comme une maladie du foie sans adénopathie décelable [89, 90].

## Histologie

Le diagnostic du lymphome est fait par l'examen histologique d'une biopsie hépatique qui montre une infiltration tumorale très particulière par sa prédominance sinusoidale, les espaces portes étant peu ou pas altérés.

Les sinusoides sont dilatés, parfois péliotiques, avec parfois une fibrose périsinguoidale.

Exceptionnellement, un lymphome B agressif à grandes cellules peut infiltrer le foie de manière diffuse, avec une topographie à prédominance sinusoidale et non portale.

### 3. Lymphome et insuffisance hépatocellulaire sévère :

#### Histologie

L'examen histologique du foie montre une infiltration tumorale diffuse et massive des sinusoides, des espaces portes et des parois vasculaires. Ce mode de présentation d'une hémopathie est celui d'une hépatite fulminante particulière par l'existence d'une hépatomégalie. Le diagnostic pourrait être rapidement obtenu grâce à une ponction biopsie hépatique effectuée par voie transveineuse. Une chimiothérapie immédiate est alors susceptible d'entraîner une rémission de la maladie [90]

## **IX. TRAITEMENT**

### **A. But**

L'actualité thérapeutique dans les lymphomes malins non hodgkiniens digestifs primitifs est en accélération permanente depuis plusieurs années.

Les modalités thérapeutiques rapportées dans la littérature sont controversé et non univoque.

Le but du traitement est curatif, les moyens utilisés comprennent le traitement antibiotique à visée d'éradication de l'Hp, la chimiothérapie, l'immunothérapie, la radiothérapie et la chirurgie.

La stratégie thérapeutique dépend du type histologique, de leur localisation dans le tube digestif et du stade évolutif de la maladie .

### **B. Moyens thérapeutiques**

#### **1. Traitement de l'éradication de l'HP [91]**

La relation entre l'infection à HP et le lymphome gastrique de bas grade de malignité est maintenant clairement établie.

Récemment, un effet antitumoral de l'éradication de l'infection à HP a été mis en évidence.

L'Éradication de H. pylori : en principe réservée aux lymphomes de statut H. pylori positif (histologie et/ou sérologie positive), mais conseillée même si le statut H. pylori est négatif (Park, 2010 , Raderer, 2006) .

Quant au choix du traitement, on peut se référer aux dernières recommandations de Maastricht (Malfertheiner et al, 2017, GUT 2017), ou bien de l'HAS de 2017 :

- Le traitement doit être guidé dans la mesure du possible en fonction de la résistance aux antibiotiques, notamment à la clarithromycine.

- la détermination de la sensibilité de la souche de H. pylori aux antibiotiques repose sur la culture des biopsies gastriques avec antibiogramme permettant d'évaluer la sensibilité à tous les antibiotiques et de guider leur choix.
- En l'absence d'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques, le traitement sera à défaut probabiliste.
- Le traitement anti sécrétoire est par la suite poursuivi pendant trois semaines

a) **Traitement guidé par l'étude de la sensibilité aux antibiotiques**

Lorsque l'on dispose d'une étude de la sensibilité aux antibiotiques chez un patient, le traitement recommandé est une trithérapie guidée associant un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) et deux antibiotiques pendant 10 jours.

- ✓ En cas de sensibilité à la clarithromycine, prescription d'une trithérapie associant un IPP, amoxicilline et clarithromycine.
- ✓ En cas de résistance à la clarithromycine, prescription d'une trithérapie associant un IPP, amoxicilline et lévofloxacine si souche sensible. À défaut, prescription d'une quadrithérapie « avec bismuth » associant oméprazole, sel de bismuth, tétracycline et métronidazole.
- ✓ En cas d'allergie documentée à l'amoxicilline et de souche sensible à la clarithromycine, prescription d'une trithérapie associant un IPP, clarithromycine et métronidazole. En cas d'allergie documentée à l'amoxicilline et de résistance à la clarithromycine, prescription d'une quadrithérapie « avec bismuth ».

b) **Traitement probabiliste en l'absence d'étude de la sensibilité aux antibiotiques**

(1) **Première ligne de traitement recommandée**

- ✓ Quadrithérapie « concomitante » de 14 jours associant un IPP, l'amoxicilline,

la clarithromycine et le métronidazole.

La quadrithérapie « concomitante » remplace le traitement « séquentiel » en raison d'une meilleure efficacité, notamment sur les souches de *H. pylori* résistantes à la clarithromycine.

OU

- ✓ Quadrithérapie « avec bismuth » de 10 jours associant l'oméprazole avec un sel de bismuth, la tétracycline et le métronidazole

La quadrithérapie avec bismuth est à privilégier en cas de prise antérieure de macrolide ou d'allergie à l'amoxicilline.

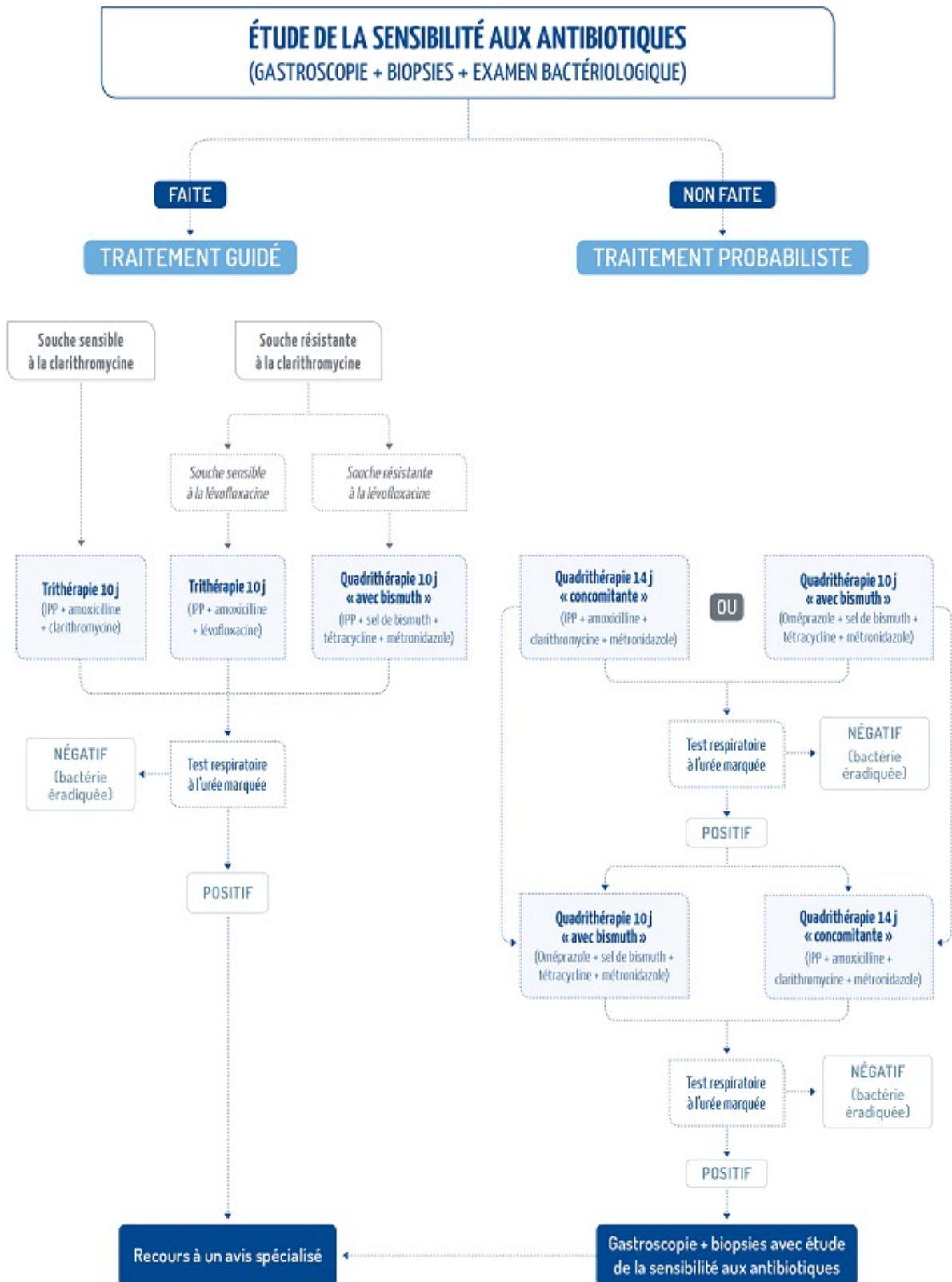
## **(2) Deuxième ligne de traitement recommandée**

- ✓ Ne pas prescrire de nouveau la quadrithérapie utilisée en 1<sup>re</sup> ligne et vérifier l'observance.
- ✓ Chez les patients ayant reçu une quadrithérapie « concomitante » en 1<sup>re</sup> ligne, prescription d'une quadrithérapie « avec bismuth ».
- ✓ Chez les patients ayant reçu une quadrithérapie « avec bismuth » en 1<sup>re</sup> ligne, prescription d'une quadrithérapie « concomitante ».
- ✓ Après échec d'un traitement par quadrithérapie « avec bismuth » chez un patient allergique à l'amoxicilline, prescription d'un traitement orienté par l'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques.

## **(3) En cas d'échec d'éradication après 2 lignes de traitement**

- ✓ Réalisation d'une gastroscopie avec biopsies pour étude de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques par culture avec antibiogramme.
- ✓ Prescription d'un traitement orienté suivant un avis spécialisé.

### **Algorithme de traitement en cas d'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte\***



\* Cet algorithme ne s'applique pas à la femme enceinte ou allaitante.

### **Posologie des médicaments chez l'adulte avec fonction rénale normale :**

Amoxicilline : 1 g matin et soir.

Clarithromycine : 500 mg matin et soir.

Lévofloxacine : 500 mg/jour en 1 prise.

Métronidazole : 500 mg matin et soir.

Pylera® : 3 gélules 4 fois/jour (après les repas du matin, du midi, du soir et au coucher, avec un grand verre d'eau) associé à oméprazole 20 mg matin et soir en insistant sur l'importance de l'observance de cette prise 4 fois/jour.

IPP : une dose matin et soir (ésoméprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, oméprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg, rabéprazole 20 mg) pendant le repas

#### **c) Le contrôle de l'éradication à la fin du traitement**

Doit être réalisé systématiquement après chaque ligne de traitement.

– Le test respiratoire à l'urée marquée est une méthode performante pour contrôler l'efficacité de l'éradication à condition d'être réalisé au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins 2 semaines après l'arrêt des IPP.

– La recherche d'antigène fécal est une alternative au test respiratoire ,

– La sérologie détecte des IgG. Elle n'est pas indiquée pour contrôler l'éradication, les anticorps pouvant persister des mois, voire des années après éradication de la bactérie. Il est inutile de répéter un test sérologique.

#### **d) Facteurs prédictifs de la réponse au traitement éradicateur :**

Certains éléments, au terme du bilan, permettent d'évaluer des facteurs pronostiques de la réponse au traitement éradicateur de l'infection à H. pylori.

##### **(1) l'aspect Endoscopique et traitement éradicateur :**

La logique voudrait que les formes superficielles en endoscopie répondent mieux au traitement médical.

Toutefois, les travaux publiés, montrent un taux semblable de réponse quel que soit l'aspect endoscopique, ce qui suggère que l'aspect endoscopique ne rend pas fidèlement compte de l'importance de l'infiltration tumorale.

Un travail ancien avait montré qu'une rémission complète du LGM pouvait être obtenue en cas d'infiltration limitée à la muqueuse ou étendue à la sous-muqueuse dans 100 % des cas, 14 mois après le traitement éradicateur, alors qu'en cas d'infiltration plus profonde le traitement était un échec [64]. Deux études menées en France parviennent aux mêmes conclusions en montrant que la présence d'adénopathies perigastriques est prédictive de mauvaise réponse avec des résultats passant de 70 à 30 % [82,92].

### (2) Grade histologique et traitement éradicateur :

On retrouve au sein de la prolifération de bas grade en cas de LGM, une proportion variable de grandes cellules transformées, sans qu'on puisse pour autant porter le diagnostic de lymphome de haut grade.

Certaines études ont suggéré qu'un taux élevé de grandes cellules (5 à 10 % avec des amas de moins de 20 cellules) développées dans le LGM de bas grade était de mauvais pronostic et diminuait grandement les chances de rémission après traitement éradicateur [66], Ces constatations sont confortées par des études rapportant des Cas de lymphome de haut grade mis en rémission sous traitement éradicateur de l'infection à H. pylori seule [93].

### (3) Translocation t(11;18) et traitement éradicateur :

Il a été par ailleurs démontré par une collaboration GELD et l'équipe anglaise de Isaacson que la présence de la translocation t(11;18) (q21;q21) dans les cellules tumorales était liée à la résistance du lymphome à l'éradication de l'HP. Cette translocation est présente dans 30 % des lymphomes gastriques et conduit à un

transcrit de fusion résultant de la juxtaposition de deux gènes: gène API2 sur le chromosome 11 et le gène MLT sur le chromosome 18 (Fischbach, 2002)

## 2. Chirurgie [94,95]

Elle peut avoir plusieurs buts: le diagnostic, le bilan d'extension, la prévention ou le traitement des complications sous chimiothérapie, et enfin la réduction tumorale.

L'exploration chirurgicale apporte un diagnostic précis par l'examen histologique de la pièce opératoire, autorise un bilan d'extension locorégional "idéal" et permet d'éviter dans certains

cas le risque de perforation ou d'hémorragie, surtout si un traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie est envisagé.

Le rôle de la chirurgie curative s'est réduit avec le temps à celui de la prise en charge des complications (perforation, hémorragie) pouvant nécessiter une exérèse d'urgence de la lésion causale. En revanche, quel que soit le type de lymphome présent au niveau du tube digestif, il existe un consensus actuellement pour constater que la résection tumorale, dans le meilleur des cas n'améliore pas le pronostic des lymphomes par rapport à un traitement conservateur et dans le pire des cas, a un rôle péjoratif du fait des complications post-opératoires, notamment en cas d'exérèse incomplète et du fait du retard à la mise en route des traitements chimio ± radiothérapiques [95].

## 3. chimiotherapie

L'émergence de nouvelles molécules a considérablement remodelé la prise en charge des patients en onco-hématologie. Les chimiothérapies cytotoxiques n'ont pas été modifiées, et le CHOP reste le traitement de référence des lymphomes.

Cependant, le développement de thérapies ciblées contre des kinases ou contre des protéines anti-apoptotiques a permis un élargissement du spectre des traitements. L'immunothérapie avec les anticorps monoclonaux agissant à différents niveaux ont fait leur entrée avec le rituximab, dans les lymphomes B diffus à grandes cellules, dans les années 1990 et sont en développement à l'image des anticorps anti-CD20 de nouvelle génération (obinotuzumab et ofatumumab). Les anticorps anti-CD30 ont été proposés dans le traitement des lymphomes T et des lymphomes de Hodgkin. Plus récemment les anticorps anti-PD1 ont apporté de nouvelles perspectives dans l'inhibiteur de BTK, l'ibrutinib développé dans la LLC s'est imposé dans la prise en charge du lymphome à cellules du manteau et de la maladie de Waldenström.

. D'autre part, l'utilisation de la tomographie par émission de positons (TEP) et des outils de biologie moléculaire permettent d'adapter la stratégie thérapeutique

❖ protocoles de chimiothérapie [96]

a) polychimiothérapie

(1) Protocole CHOP

C'est maintenant le traitement de première ligne du lymphome non hodgkinien agressif de phénotype B en associé au Rituximab . Ce protocole comprend l'administration de 5 médicaments :

- R = Rituximab (MabThéra™) 375 mg/m<sup>2</sup> à J1
- C = Cyclophosphamide (Endoxan™) 750 mg/m<sup>2</sup> à J1
- H = Doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup> à J1
- O = Oncovin™ vincristine 1,5 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J5
- P = Prédnisone (Solupred™) 40 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5 par voie orale en deux prises.

Une heure avant l'administration du rituximab le patient reçoit une prémédication avec du paracétamol, des médicaments anti-allergiques et 40 mg de corticoïdes.

6cures hebdomadaires : 1cure toutes les 3semaines avec un total de 3– 6 cures. cette chimiothérapie requiert une surveillance hématologique tous les 8 jours. Une granulopénie surtout entre J-7 à J-14 (le nadir) est habituelle.

### Protocole ACVBP

Dans de nombreux centres spécialisés, l'ACVBP (Adriamycine + Cyclophosphamide + Vindésine + Bléomycine + Prédnisone) est la chimiothérapie de référence dans le traitement des lymphomes agressifs. Ce protocole dense est administré en perfusions intraveineuses et comporte :

- Une phase d'induction (**ACVBP** proprement dit) dont le but est d'obtenir la disparition rapide de tous les signes de la maladie. Le cycle de chimiothérapie est recommencé toutes les 2 semaines. Cette chimiothérapie intensive dure de deux à trois mois. Il comprend :
  - Adriamycine : 75 mg/m<sup>2</sup> à J1
  - Cyclophosphamide (Endoxan™) : 1200 mg/m<sup>2</sup> à J1
  - Vindésine (Eldésine™) : 2 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J5
  - Bléomycine : 10 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J5
  - Prédnisone (Solupred™) : 40 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5
- Une phase de consolidation qui peut consister en des chimiothérapies tous les quinze jours pendant quatre mois ou en une intensification avec autogreffe
- Une « prophylaxie méningée » avec du méthotrexate intrathécal à J2 est souvent associée.
- Ce protocole peut-être associé au rituximab : R-ACVBP

### Protocole COP ou le CVP

C'est un des protocoles qui fut le plus utilisé dans le passé. Il est administré en perfusions intraveineuses. Le cycle de chimiothérapie est recommencé toutes les 3 semaines. Le traitement comprend 6 à 8 cures consécutives.

- C = Cyclophosphamide (Endoxan™) : 600 à 800 mg/m<sup>2</sup> IV J1
- O= Oncovin™ (Vincristine) : 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV J1
- P = Prédnisone (Solupred™) : 40 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5

### LE R-CVP

Ce protocole comprend, en plus, du rituximab à J1 à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse.

### Le DHAP

Ce protocole comprend les médicaments suivants :

- Cisplatine à J1
- Cytarabine (Aracytine™) à J1
- Dexaméthasone de J 1 à J 5

### R-Mini CHOP (sujet âgé)

- CYCLOPHOSPHAMIDE 600 mg/m<sup>2</sup> IV J1
- DOXORUBICINE 25mg/m<sup>2</sup> IV J1 (après vérification d'une bonne fonction myocardique)
- VINCRISTINE 1,4mg/m<sup>2</sup> IV J1 sans dépasser la dose de 2mg
- PREDNISONNE 60mg/m<sup>2</sup> po J1 à J5
- + RITUXIMAB (Mabthera®) 375mg/m<sup>2</sup> : débits de perfusion (selon tables) adaptés au n° de cure et à la surface corporelle. Administré en J1 avec le CHOP ou JO

### (2) IES MONOTHÉRAPIES

Le chlorambucil (Chloraminophène™) ou le cyclophosphamide (Endoxan™)

Ce sont des agents alkylants. Ils sont administrés par voie orale. Ils sont utilisés dans les lymphomes de bas grade de type folliculaires. Ce traitement implique une surveillance de l'hémogramme (NFS) 1 à 2 fois par mois.

➤ Ce Protocole peut être associé au rituximab

Il est utilisé dans les lymphomes non-hodgkiniens de faible malignité à petites cellules :

**phase d'induction** : rituximab (Mabthera®) hebdomadaire 375mg/m<sup>2</sup> x 4 injections (de S1 à S4) associée à du chlorambucil 6mg/m<sup>2</sup>/ jour pendant 6 semaines

Evaluation thérapeutique durant la semaine 7 à semaine 8.

**consolidation** : 4 cures mensuelles comportant chacune une perfusion de rituximab à J1 avec la prise de chlorambucil 6mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 2 semaines tous les mois Surveillance NFS pour adaptation des doses. Boissons abondantes

La bedamustine (Levact/Treanda™)

C'est une moutarde azotée active par voie injectable qui est indiquée dans le traitement de seconde ligne en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent en progression, pendant ou dans les 6 mois, chez des patients ayant reçu un traitement par rituximab seul ou en association.

La posologie est de 120 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J2. Le traitement est recommencé toutes les 3 semaines

❖ **Adaptation des doses :**

Traitement repris à doses pleines si PN > 1,5 x 10<sup>9</sup>/l et plaquettes > 100 x 10<sup>9</sup>/l, sinon report .

En prophylaxie primaire ou secondaire si neutropénie sévère (< 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) a fortiori si compliqué d'un épisode fébrile, utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) et/ou réduction de la dose en fonction du contexte : âge, état nutritionnel, intention curative ou palliative.

#### ❖ Complications [97,98]

En dehors des complications classiques de la chimiothérapie à savoir hématologique, cardiaque et neurologiques, son utilisation lors des LNH digestifs peut être émaillée d'accidents à type de:

- Nécrose tumorale avec perforation lors des premières cures en l'absence d'exérèse préalable.
- Sténose tumorale sur cicatrice de chimiothérapie.
- Hémorragie digestive

#### 4. Rituximab [78,99]

##### a) Définition :

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 anti-CD20. Les régions constantes IgG1 sont d'origine humaine. Les régions variables d'origine murine se fixent avec une grande affinité à l'antigène CD20 présent à la surface de la plupart des cellules B normales et malignes. Cet anticorps chimérique est faiblement immunogène et peut être administré de façon répétitive.

##### b) Mécanisme d'action :

Le mécanisme de cytotoxicité in vivo reste imparfaitement compris mais fait appel probablement à l'inhibition directe de la croissance cellulaire et à l'induction de l'apoptose médiées par la liaison de l'anticorps, et aux mécanismes de cytotoxicité dépendant du complément et de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante.

##### c) Utilisation pratique :

Le rituximab est administré d'ordinaire à raison de 375 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine durant 4 semaines.

Il est très bien toléré, son administration peut le plus souvent être ambulatoire. La plupart des effets secondaires sont liés à la première perfusion : plus de 90 % des patients peuvent présenter des frissons, des nausées, de la fièvre ou une hypotension d'intensité légère à modérée.

Son impact sur la survie globale est inconnu à l'heure actuelle.

#### Ø Rituximab–chimiothérapie

In vitro, cette association montre des effets additifs, parfois synergiques. De plus, il n'y a pas de toxicité croisée et les deux types d'agents peuvent être administrés simultanément sans réduction de dose.

#### Ø Radio–immunothérapie

Les anticorps anti-CD20 couplés à des isotopes radioactifs, offrent la possibilité de cibler la radiothérapie aux cellules lymphomateuses fixant l'anticorps, mais également aux cellules avoisinantes qui ont éventuellement perdu la capacité de fixer cet anticorps.

### 5. Radiothérapie [100–101]

Utilisée en complément de l'exérèse chirurgicale ou de la chimiothérapie, la radiothérapie est considérée comme traitement local ou locorégional.

Le rôle de la radiothérapie s'est également rétréci avec le temps. La radiothérapie reste indiquée pour les lymphomes gastriques du MALT localisés et lymphomes localisés à grandes cellules en adjonction à la chimiothérapie en cas de réponse incomplète.

Elle comporte une irradiation à doses de 20 à 40 Gy le plus souvent sur un champ abdominal localisé, ou abdominal total ou abdominal avec surdosage localisé. Les doses habituellement recommandées sont de 30Gy en fractionnement classique (5 x1,8 Gy /semaine).

Les risques d'accidents par nécrose de la tumeur apparaissent trop élevés et les complications à distance comme l'entérite radique, trop invalidantes.

La radioimmunothérapie par anticorps anti- CD20 radio-actifs est en cours d'évaluation et pourrait améliorer la réponse thérapeutique.

## **C. Stratégie thérapeutique [35,99]**

### **1. Lymphomes B gastriques [102]**

a) Lymphomes de la zone marginale du MALT (à petites cellules B dits de faible malignité)

Il s'agit essentiellement de lymphomes gastriques localisés (96%). Dans près de 80%, le lien avec une infection chronique à HP a été établi ce qui a amené à proposer en premier une éradication de la bactérie.

#### **(1) ERADICATION DE H. PYLORI**

en principe réservée aux lymphomes de statut H. pylori positif (histologie et/ou sérologie positive), mais conseillée même si le statut H. pylori est négatif quels que soient le stade et le statut t(11;18).

Elle peut suffire à obtenir une rémission durable particulièrement en cas de lésion localisée (stade I de la classification de Ann Arbor) et en l'absence de la translocation t (11 ;18)

Quant au choix du traitement, on peut se référer aux dernières recommandations de Maastricht (Malfertheiner et al, 2017), GUT 2017), ou bien de l'HAS de 2017.

L'option optimale est de proposer un traitement guidé par une étude de sensibilité (antibiogramme), c'est à dire un traitement "orienté".

Toutefois, si cette étude ne peut pas être réalisée, on peut proposer un traitement "probabiliste".

En France, compte-tenu du taux de résistance à la clarithromycine importante, en première ligne deux traitements peuvent être proposés;

- soit la quadrithérapie concomittante (IPP x 2 + amoxicilline 1g x 2 + métronidazole 500mg x 2 + clarithromycine 500 mg x2 pendant 14 jours),
- soit la quadruple thérapie contenant du bismuth (IPP x 2 +PYLERA<sup>®</sup>) pendant 10 jours.
- En seconde ligne, on propose le traitement alternatif non utilisé en première ligne, alors que la troisième ligne doit obligatoirement guidée par l'antibiogramme (Malfertheiner, 2017).

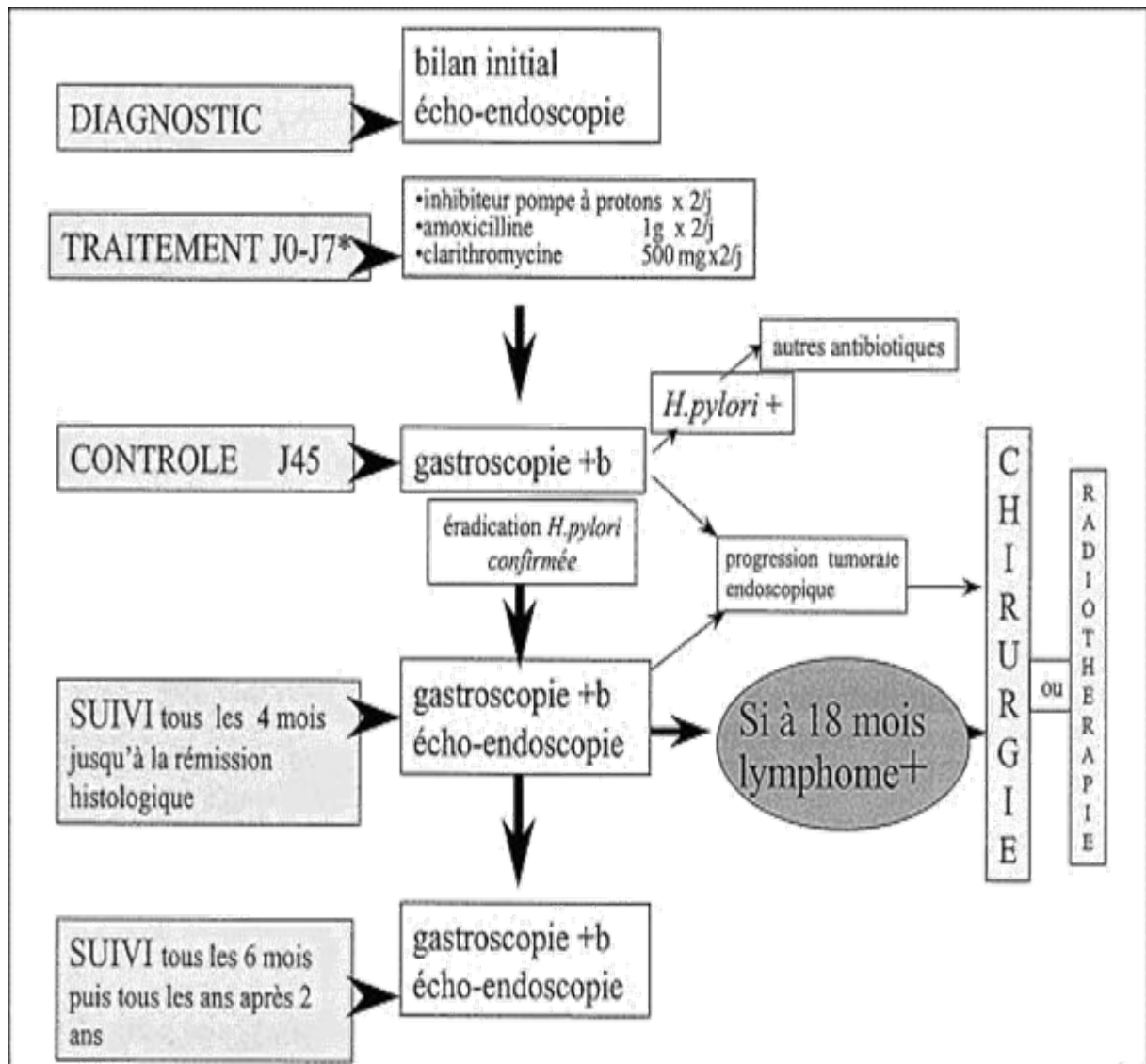
## (2) Evaluation de la réponse tumorale :

La première évaluation de la réponse tumorale au traitement éradicateur est effectuée à six mois de la fin du traitement qui a permis effectivement l'éradication de H. pylori. Elle consiste en une gastroscopie avec de multiples biopsies ainsi qu'une EE afin de suivre la régression de l'épaississement pariétal et la disparition des adénopathies.

Afin d'évaluer au mieux la réponse histologique, un score a été mis au point par le Groupe d'études des lymphomes de l'adulte (GELA), qui est peu soumis aux variations « interobservateurs »[6]. Il est basé sur trois éléments : l'infiltrat lymphoïde, les lésions lympho-épithéliales et les modifications du stroma. Quatre scores de réponse sont ainsi définis : réponse complète, probable maladie résiduelle minime, maladie résiduelle « répondante », pas de modifications .

Les deux premiers scores correspondent à une rémission complète ne nécessitant pas de traitement adjuvant. Le quatrième score signifie l'échec du traitement et la persistance du lymphome, et le troisième score signifie qu'il existe une réponse que l'on peut qualifier de partielle mais qui nécessite une surveillance, car chez un nombre important de patients, la disparition du lymphome est un

processus continu qui peut durer plusieurs mois (6 à 12 mois, voire plus), laissant espérer un passage vers l'un des deux premiers scores [77,51]. Il n'est donc pas licite de retraiter avant au moins deux gastroscopies séparées de six mois affirmant soit l'échec, soit une réponse partielle sans modification.



\* b : biopsies.

**Fig. 28 :** Lymphomes gastriques de la zone marginale du MALT et éradication de l'HP: schéma de prise en charge [62]

⇒ Contrôle 6 semaines après la fin du traitement vérifiant l'éradication de H. pylori (test respiratoire à l'urée C13 : Helikit® ou Infai®) et l'absence de progression endoscopique du lymphome.

⇒ Suivi endoscopique (multiples biopsies sur zones cicatricielles) tous les 4 à 6 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois la deuxième année puis une fois par an.

La réponse tumorale peut être lente, nécessitant un suivi jusqu'à 24 mois (médiane de survenue de la rémission 6 mois ; extrêmes de 3 à 24 mois). La rémission ne peut être affirmée qu'après au moins deux contrôles successifs négatifs (accord d'experts ; voir recommandations du Groupe Européen, EGILS).

A 18 mois ou 2 ans voire plus, persiste parfois une maladie dite résiduelle lymphomateuse microscopique (absence de lésions endoscopiques) définie histologiquement par quelques îlots lymphoïdes pathologiques, dont on ne connaît pas le devenir (Fischbach, 2007). Dans ces cas la poursuite de la surveillance peut être préférée à un traitement alternatif oncologique (Ruskoné-Fourmestreaux, 2011). Dans tous les cas la nouvelle classification anatomopathologique du GELA devrait permettre à l'avenir de mieux codifier pour le clinicien la régression ou non du lymphome.

Le recul actuel pour les premiers patients mis en rémission est de 25 ans, les rechutes sont rares mais précoces (2 ans), et il en est de même des transformations ou disséminations comme le rapporte l'étude de Zullo regroupant les résultats de 32 séries publiées (1271 cas de lymphomes gastriques traités par antibiotiques) (Zullo, 2010).

### **(3) Traitements en cas de non régression du lymphome après éradication de H. pylori :**

La chirurgie depuis l'ère de H. pylori n'est proposée qu'en cas de perforation ou d'hémorragie non contrôlée en endoscopie ce qui est extrêmement rare.

La radiothérapie ou chimiothérapie peuvent être proposées en cas de non régression après l'éradication de H. pylori (grosse masse tumorale, non régression des lésions endoscopiques, infiltrat lymphomateux persistant après 24 mois de suivi) ou dans les formes au statut H. pylori négatif ou translocation t (11;18) positive qui a priori ne régressent pas après antibiothérapie.

(a) **RADIOTHERAPIE :**

La radiothérapie est un traitement alternatif qui été proposé chez les sujets plus âgés, pour les patients ne répondant pas à l'éradication de H. pylori sans masse tumorale importante dans les stades I ou II ; avec de bons résultats sur des petits groupes de patients.

La tolérance semble acceptable à court et moyen termes. Toutefois, il y a peu de données sur les effets à plus long terme, notamment chez les jeunes patients. Elle semble devoir être réservée aux échecs des traitements médicamenteux.

Les lymphomes du MALT sont des tumeurs radiosensibles. Plusieurs études rétrospectives ont montré des taux de rémission complète à long terme excellents, de l'ordre de 96 à 100 %, après radiothérapie exclusive délivrée après échec du traitement d'éradication d'H. pylori .

Dans une étude réalisée à partir du registre américain Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER–Medicare), une radiothérapie était associé à un meilleur taux de probabilité de survie spécifique chez des patients âgés atteints d'un lymphome gastrique de stade IE par rapport à une chimiothérapie, avec un taux de mortalité spécifique de respectivement 5 % contre 19 % ( $p < 0,001$ ). À noté, les patients ayant reçu dans cette étude une radiothérapie avaient moins souvent de signes généraux et moins de maladies associées [84].

Dans une analyse d'études publiées portant sur 315 patients en situation de non-réponse après éradication d'H. pylori, Zullo et al. ont observé que les patients

irradiés avaient un taux de rémission comparable à ceux traités par chirurgie (97,3 % vs 92,5 % ;  $p = 0,2$ ) mais supérieur à ceux pris en charge par chimiothérapie (97,3 % contre 85,3 % ;  $p = 0,007$ ) [85].

#### Dose d'irradiation :

La dose recommandée est de 30–30,6 Gy à raison de cinq fractions de 1,8–2 Gy par semaine [93]. Des doses au-delà de 34 Gy sembleraient délétères du fait d'une toxicité accrue sans bénéfice supplémentaire en termes de contrôle de la maladie (Ruskoné–Fourmestaux, 2015, Nam, 2014).

Les LNH de faible malignité à petites cellules sont sensibles à de faibles doses de radiothérapie. Pour les lymphomes gastriques localisés, la radiothérapie exclusive en cas d'échec du traitement antibiotique donne de très bons résultats sans effets secondaires à long terme :

#### **(b) Chimiothérapie et immunothérapie :**

La chimiothérapie a été évaluée surtout pour les lymphomes du MALT extra-ganglionnaires disséminés, plus rarement pour les lymphomes gastriques localisés (Levy, 2010).

L'association rituximab et chlorambucil s'est révélée supérieure au chlorambucil en monothérapie et au rituximab en monothérapie dans un essai de phase III de 401 patients présentant un lymphome de MALT d'origine gastrique ou non , localisé ou disséminé (Zucca, 2013) concernant le taux de réponse (80 % vs 62 % vs 55 %, respectivement) et le taux de survie sans progression à 5 ans (72 % vs 59 % vs 58 %). Cette différence de résultats était retrouvée dans les sous-groupes de patients, en particulier dans le sous-groupe des lymphomes de MALT gastriques .

L'entretien par rituximab avec une perfusion de 375 mg/m<sup>2</sup> tous les 2 mois **durant 2 ans** a démontré un bénéfice en première ligne seulement dans les lymphomes ganglionnaires folliculaires (Salles, 2011). Pour les autres lymphomes

indolents, de type non folliculaire comme ceux de type MALT. Une polychimiothérapie contenant des anthracyclines est à garder en cas de transformation histologique en lymphome agressif et n'est pas justifiée en première ligne .

Certaines complications à long terme des chimiothérapies dans les lymphomes indolents ont été rapportées, notamment une augmentation significative des cancers secondaires (Sacchi, 2008). Elles incitent à considérer en RCP les indications de ces traitements en regard du caractère indolent de ces lymphomes du MALT.

Ainsi l'option surveillance seule après antibiotiques peut être envisagée (maladie dite résiduelle lymphomateuse microscopique, absence de lésions endoscopiques, patient âgé, terrain) (Fischbach, 2007).

## **2. Lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBC)**

La chimiothérapie est le traitement de référence. Dans certaines situations, l'abstention chirurgicale fait l'unanimité.

Il s'agit de tumeurs disséminées ou d'extension locorégionale importante et ce d'autant plus que les LDH sont élevées, pour lesquelles la chimiothérapie doit être d'emblée entreprise, avec, en cas de masse résiduelle, possibilité d'exérèse secondaire ou de radiothérapie. À l'inverse, la chirurgie s'impose parfois en cas de complication inaugurale telle qu'une perforation ou une hémorragie.

Pour les formes localisées extensives avec atteinte ganglionnaire locorégionale, l'intérêt de la résection chirurgicale première est controversé : inutile pour certains, elle améliorerait, le pronostic pour d'autres, notamment en diminuant le risque de perforation ou d'hémorragie sous chimiothérapie ou radiothérapie [103].

Pour les cas de LPGI localisés et de taille limitée où l'exérèse apparaît possible, un certain nombre de publications récentes concernant des séries rétrospectives insistent sur l'intérêt de la chirurgie première [142] .

Parmi les rares séries prospectives, notre expérience a rapporté une survie de 100 % à cinq ans après chirurgie radicale suivie d'une chimiothérapie adjuvante.

Mais la chimiothérapie première (protocole CHOP) qui tend à supplanter la chirurgie première, peut être tout aussi efficace y compris chez les sujets âgés, comme l'ont démontré deux études récentes [143,144]. La place du Rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) en association à la chimiothérapie conventionnelle est actuellement en cours d'étude pour les formes équivalentes ganglionnaires [145].

#### ❖ SUIVI POST THERAPEUTIQUE

- La rémission du lymphome se définit comme la disparition des lésions endoscopiques et histologiques. Elle doit être confirmée sur au moins deux contrôles successifs. Elle peut être observée à partir du sixième mois et jusqu'à 18 mois après la fin du traitement. Généralement l'écho-endoscopie se normalise aussi.

- Lorsque la rémission est affirmée , un contrôle doit être effectué tous les six mois pendant les deux premières années puis tous les ans pendant deux à trois ans, puis doit être adapté à la situation clinique (âge du patient , qualité de la réponse endoscopique et histologique, existence d'une métaplasie intestinale ou d'une dysplasie). [146,147].

- Dans la littérature, le recul maximal du suivi des patients en rémission est de six ans. Les vraies rechutes sont classiquement précoces et rares et sont surtout associées à la persistance d'une population monoclonale dans la muqueuse gastrique après régression histologique du lymphome.

- La surveillance doit permettre de dépister les deux risques principaux que sont la récurrence du lymphome et l'apparition d'un cancer gastrique.

❖ **Nouveaux traitements.**

Le GA 101 (obinutuzumab), un anti-corps monoclonal anti-CD20 de type II, est un anticorps dépendant de cellules cytotoxiques, induisant directement la mort cellulaire. Alors que des réponses en monothérapie avaient été observées chez des patients en rechute [148], un essai en première ligne comparant R-CHOP et G-CHOP n'a montré aucune différence en survie sans progression ou globale. De très nombreuses études sont actuellement en cours avec un schéma identique : R-CHOP versus R-CHOP + X, ce X étant le plus souvent une thérapie ciblée (légalidomide, ibrutinib, vénétoclax, etc.).

❖ **.Rôle de la TEP**

La TEP fait partie du bilan initial de tous les lymphomes B diffus à grandes cellules. De nombreuses études rétrospectives et prospectives, ont suggéré ou démontré l'impact d'une TEP réalisée précocement (après la 2ème-4ème cure) pour définir le pronostic des patients. La valeur prédictive négative de cet examen est excellente, permettant de diminuer l'intensité du traitement (par exemple en omettant la radiothérapie) chez les patients avec une TEP négative précoce. La mauvaise valeur prédictive positive ne permet pas de proposer aujourd'hui un traitement plus intensif chez les patients positifs en TEP.

### ❖ Chez le sujet jeune

présentant un lymphome à masse tumorale importante et disséminé (stade IV, LDH élevées), éventualité rare dans les LNH gastriques, discuter avec les hématologues l'indication d'une intensification de la chimiothérapie sous couvert d'une auto-greffe de cellules souches (Grade A pour les LNH de ce type histologique). Pas d'indication de radiothérapie dans les lymphomes DLBC digestifs.

### 3. LYMPHOMES B INTESTINAUX

Différentes formes fonction de leur origine cellulaire peuvent être rencontrées. Elles ont des pronostics et donc des traitements très différents (Matysiak–Budnik, 2013, Kim, 2011, Salar, 2006).

#### a) Lymphomes diffus à grandes cellules B

Les plus fréquents, ils sont traités par chimiothérapie associée au rituximab, comme les lymphomes à grandes cellules B d'autres localisations. Le schéma et la durée du traitement dépendent de l'analyse pronostique initiale (cf supra LNH estomac)

La seule indication de la chirurgie est en cas de complication inaugurale. Elle est alors suivie d'une chimiothérapie adjuvante (accord d'experts) (Raderer, 2002, Ruskoné–Fourmestaux, 1993).

#### b) Lymphomes du manteau

Il s'agit du type histologique le plus fréquent des polyposes lymphomateuses intestinales. Ces lymphomes sont souvent disséminés avec atteinte multifocale de plusieurs segments du tube digestif. Des localisations ganglionnaires, médullaire voire sanguine sont fréquentes. Ils sont caractérisés par une chimiorésistance relative et une évolution péjorative après chimiothérapie à doses conventionnelles

(Ruskoné–Fourmestreaux 2010, Ruskoné–Fourmestreaux, 1997, Dreyling, 2013).

Première ligne,

Il existe de rares formes indolentes qui ne nécessitent pas de traitement et qui requièrent une surveillance simple. Sinon, la grande majorité des patients atteints de LCM sont traités par poly–chimiothérapie.

#### **Sujet jeune ≤65 ans, sans comorbidités significatives.**

L’alternance RDHAP/RCHOP [149] ou, plus simple, RDHAP seul(4 cures) suivi d’une autogreffe reste un standard chez les patients jeunes en première ligne. La stratégie consiste donc à réaliser une chimiothérapie contenant de fortes doses d’aracytine suivie d’une autogreffe de CSP.Un traitement d’entretien est aujourd’hui la règle (hors AMM)depuis la démonstration d’un avantage en survie globale avec une stratégie d’injection de rituximab tous les 2 mois pendant 3 ans post–autogreffe [150]

#### **Sujet âgé > 65 ans.**

Chez les patients plus âgés, le RCHOP en première ligne peut être proposé sans intensification par autogreffe mais suivi d’un entretien par rituximab tous les 2 mois, dont la durée n’est pas parfaitement définie [151].

L’association BR est de plus en plus utilisée [152] hors AMM.

Le BR est aussi parfois utilisé en association à la cytarabine (R BAC) [33]. Un essai de phase III en première ligne [34] comparant le RCHOP avec le VR CAP (RCHOP en remplac ant la vincristine par le Velcade®[bortézomib]) montre une amélioration de la SSP de 42 % v 53 % et de la SG à 4 ans 54 % v64 %. Ce traitement est peu utilisé.L’essai SHINE comparant l’ibrutinib en association avec BR versus BR seul, chez les patients de 65 ans ou plus ayant un lymphome à cellules du manteau en 1re ligne, pourra modifier les standards de traitement.

### **LCM en rechute ou réfractaire**

L'ibrutinib a montré une efficacité chez les patients atteints de LCM. Une AMM a d'ailleurs été obtenue en rechute, grâce à une étude de phase II [153]. Le taux de réponse globale en monothérapie était de 68 % dont 21 % de réponse complète, la SSP médiane était de 13 mois et la SG médiane de 22,5 mois. Une large étude internationale, randomisée, de phase III a proposé une comparaison de l'ibrutinib versus temsirolimus en rechute [154].

La SG est plus longue dans le bras ibrutinib (14,6 mois versus 6,2 mois) et la tolérance est meilleure. Ainsi l'ibrutinib a clairement pris sa place comme standard de traitement dans les LCM en rechute. Il semble que plus l'ibrutinib était utilisé précocement plus il était efficace, d'où l'intérêt de le proposer en 1<sup>re</sup> rechute. L'étude randomisée de phase II, SPRINT MCL-002 [155], a comparé un traitement par légalidomide contre un traitement de choix de l'investigateur (monothérapie parmi rituximab, gemcitabine, flu-darabine, chlorambucil ou cytarabine) chez les patients en rechute ou réfractaires. Le légalidomide a permis d'améliorer significativement la SSP par rapport au choix de l'investigateur avec une médiane à 8,7 mois v 5,2 mois. Une AMM a été obtenue sur ces données. Le bortézomib, inhibiteur du protéasome utilisé dans le myélome, a démontré une activité clinique dans quelques essais de phase II, avec des taux de réponses en monothérapie de l'ordre de 30 à 50 %, en rechute [156]. Le légalidomide et le bortézomib ont été approuvés par la FDA en rechute.

### **c) Lymphomes extra-ganglionnaires de la zone marginale du MALT (faible degré de malignité)**

A la différence des lymphomes gastriques de la zone marginale du MALT, ceux localisés dans l'intestin sont rares et leur prise en charge n'est pas consensuelle.

Dans les formes localisées, l'abstention thérapeutique peut se justifier.

Dans les autres cas, le traitement de référence est une association rituximab et alkylant (chlorambucil). L'association R-CHOP doit être réservée en cas de suspicion de transformation.

La radiothérapie est inenvisageable du fait de la mobilité intestinale.

#### d) Lymphomes folliculaires

Parce qu'ils sont mieux identifiés, les lymphomes folliculaires (petites cellules B) primitifs du tube digestif ne sont pas aussi rares qu'on le pensait. Ils sont généralement intestinaux, et de découverte fortuite. Il s'agit de formes tantôt localisées (duodénales par exemple), tantôt plus disséminées dans le tube digestif avec parfois endoscopiquement une polypose lymphomateuse (Damaj, 2003, Kodama, 2005, Misdraji, 2011).

L'abstention thérapeutique initiale est justifiée dans les formes asymptomatiques de faible masse tumorale (critère GELF), à l'instar des formes ganglionnaires des lymphomes folliculaires, quel que soit l'âge du patient (Brice, 1997).

Lorsqu'un traitement est nécessaire dans les formes symptomatiques et/ou forte masse tumorale : (critère GELF), le traitement de référence repose sur l'association d'une chimiothérapie par CVP ou CHOP associée au rituximab avec un traitement d'entretien par rituximab de 375 mg/m<sup>2</sup> tous les 2 mois durant 2 ans (forme la plus utilisée de ce traitement d'entretien).

#### e) Lymphomes de Burkitt

Lymphome de Burkitt Le traitement de référence fait appel au méthotrexate à forte dose, combiné à une chimiothérapie comportant des anthracyclines et de la cytarabine. Un essai de phase III a récemment été publié, validant l'utilisation du rituximab dans le traitement du lymphome de Burkitt hors infection par le VIH [12]. Les patients ayant reçu du rituximab ont une meilleure SSE à 3 ans (75 %) que ceux

qui n'en ont pas reçu (62 %). Cette amélioration se confirme en SG avec 83 % de survie à 3 ans versus 70 %, sans augmentation des effets secondaires

Ces lymphomes sont observés chez les enfants et les adultes jeunes ; les présentations digestives notamment iléo-caecales ne sont pas rares.

La chimiothérapie première en service d'hématologie spécialisé est une urgence thérapeutique (Patte, 2007)

Les chimiothérapies intensives incluant un traitement intrathécal prophylactique, et adaptées aux facteurs pronostiques initiaux entraînent un taux de guérison élevé. Elles comprennent une anthracycline, du cyclophosphamide, du méthotrexate à fortes doses et de la cytarabine.

Pas d'indication de chirurgie, sauf pour une intervention en urgence en cas de complication.

#### **f) IPSID – maladie des chaînes alpha (MCA)**

La MCA décrite chez les patients jeunes vivant autour du bassin méditerranéen, a vu sa prévalence diminuer au point qu'elle a quasi disparu dans les pays occidentaux.

Il s'agit d'un lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale ou lymphome de MALT atteignant le système IgA exocrine des muqueuses (Rambaud, 1994, Rambaud, 1989). Une étude a mis en évidence le rôle pathogène de *Campylobacter jejuni* dans la prolifération tumorale (Lecuit, 2004). Le lymphome se localise principalement au grêle et aux ganglions mésentériques, mais peut toucher l'estomac, le recto-côlon, les ganglions abdominaux plus distaux et périphériques, l'anneau de Waldeyer, la moelle osseuse et les autres organes.

La maladie évolue d'un stade plasmocytaire de faible degré de malignité (stade A) à un stade immunoblastique de haut degré de malignité (stade C). Au stade B, intermédiaire entre les précédents, l'infiltrat cellulaire est fait de plasmocytes

franchement dystrophiques et d'un petit nombre d'immunoblastes. Surtout, plusieurs grades de malignité peuvent être observés au même moment d'un site à l'autre. Aussi, un bilan d'extension exhaustif doit-il être réalisé.

Les indications thérapeutiques tiennent compte de l'âge et de l'état général, qui peut être altéré à tous les grades histologiques, tant à cause de la malabsorption/entéropathie exsudative que de la tumeur elle-même.

Selon les cas, une diététique appropriée, une nutrition entérale ou parentérale est nécessaire. Des carences spécifiques (fer, folates, calcium, magnésium, oligo-éléments, vitamines ...) seront corrigées.

Les traitements sont fonction du grade de malignité (définitions propres à la **M-Ca**) :

- Les lésions au stade A limitées au tractus gastro-intestinal et aux ganglions satellites sont traitées par antibiothérapie orale, macrolide ou cycline, associée pendant 1 mois au métronidazole, qui éradique une éventuelle lambliaose ; toute autre parasitose est aussi traitée.

Sur 28 patients ainsi traités, 39 % entrèrent en rémission complète (Rambaud, 1994, Rambaud, 1989). En raison du caractère imprévisible de l'évolution du stade A vers un stade de haut degré de malignité, la chimiothérapie (cf infra) doit être instituée assez tôt chez les malades n'ayant pas répondu aux antibiotiques.

- Les stades B et C (transformation en grandes cellules B) outre un traitement antibiotique et antiparasitaire car il peut améliorer le syndrome de malabsorption, relèvent d'une chimiothérapie incluant une anthracycline (R-CHOP) si l'état nutritionnel et digestif le permet. Certains patients ont bénéficié d'une intensification avec autogreffe de cellules souches (avis d'expert).

#### 4. LYMPHOMES T INTESTINAUX

Les lymphomes digestifs T sont rares, représentant moins de 1% des LNH. Le caractère pronostique péjoratif du phénotype T est établi (Gisselbrecht, 1998) et conduit à évaluer des approches thérapeutiques alternes. Il n'existe aucune recommandation spécifique actuelle pour les lymphomes T digestifs. A côté des localisations intestinales des lymphomes T viro-induits (liés à HTLV1 ou à EBV comme les lymphomes nasaux T ou NKT), ceux liés aux déficits immunitaires, ou des lymphomes T CD4+ du chorion (Malamut, 2015), on distingue les lymphomes T associés aux entéropathies, en particulier ceux associés à la maladie cœliaque (Carbonnel, 1999, Cellier, 2000). Les complications lymphomateuses de la maladie cœliaque sont rares, inférieures à 3/100 000 habitants par an, mais graves. L'équipe du Pr Cellier a mis en évidence la sprue réfractaire clonale, dite de type II (SR II) par opposition au type I qui est non clonal. La SR II est considérée comme un lymphome de faible degré de malignité, intra-épithélial, associé à la maladie cœliaque et est caractérisée par une expansion de petits lymphocytes intraépithéliaux de phénotype anormal (pas d'expression en surface du complexe CD3-récepteur T, mais CD3+ en intracellulaire en IHC et CD8- , CD103+) (Cellier, 2000, Cellier, 1998).

Elle se complique en lymphome T de haut degré de malignité dans 30 à 50 % des cas à 5 ans et son pronostic est sombre avec moins de 45 % des patients en vie 5 ans après le diagnostic (Malamut, 2009). Son diagnostic est difficile et nécessite notamment des études immunohistochimiques, phénotypiques et de biologie moléculaire (PCR Multiplex) spécialisées. Issus de l'intestin grêle proximal, les LIE anormaux de la sprue réfractaire peuvent se propager à l'ensemble du tube digestif (grêle distal, estomac, côlon), circuler dans le sang et se localiser dans la moelle osseuse, et divers épithéliums comme la peau, les poumons, les sinus du fait de leur épithéliotropisme. Plus récemment ont été identifiées des leucémies à grain, LGL

(Large granular lymphocytic Leukemia) qui, de la périphérie, envahissent l'intestin des patients coeliaques leur conférant ainsi une résistance au régime sans gluten. Il s'agit d'un diagnostic différentiel de la SR II en raison de la persistance d'un syndrome de malabsorption, de l'atrophie villositaire et d'un clone T intestinal chez des patients coeliaques. La cytométrie de flux permet le diagnostic en montrant l'expression habituelle des marqueurs CD8 et CD57 chez ces patients (Malamut, 2012).

Le mauvais pronostic de la SR II est lié à l'absence de traitement efficace puisque ceux habituellement utilisés (corticoïdes et immunosuppresseurs) n'ont qu'un effet partiel et provisoire (Malamut, 2009). Le réseau « CELAC » (Centre Expert national des Lymphomes Associés à la maladie Cœliaque) diffuse les techniques et critères diagnostiques et de surveillance des SR II et lymphomes invasifs. Ainsi 26 centres régionaux experts sont en réseau pour améliorer la prise en charge des patients en organisant une relecture anatomopathologique centralisée (Hôpital Necker Enfants Malades, Pr N. BROUSSE, Dr J. BRUNEAU ) et des réunions de concertations pluridisciplinaires. Sont discutées notamment en RCP, deux nouvelles stratégies thérapeutiques pour les SR II : 1 – un traitement classique par chimiothérapie–autogreffe faisant l'objet d'un PHRC INCa (« Sprue Autogreffe », PHRC INCa, essai fermé) 2– une thérapie ciblée par l'utilisation d'inhibiteurs de la voie de signalisation intra-lymphocytaire de l'IL-15 (inhibiteurs de JAK 3, en projet).

Le but consiste à guérir les patients avec SR II et à prévenir l'apparition de lymphomes T de haut degré de malignité appelés « Enteropathy Associated T cell Lymphoma » (EATL). Ces lymphomes T de haut degré de malignité (EATL) sont rares (incidence évaluée entre 0,22 et 1,9/100 000 habitants) (Askling, 2002) mais de pronostic sombre avec une survie ne dépassant pas 20 % à 5 ans. L'EATL peut être diagnostiqué au cours d'une urgence chirurgicale et révéler la maladie cœliaque. A

l'inverse, lorsque la maladie cœliaque est connue, le lymphome doit être recherché devant une résistance au régime sans gluten et son diagnostic peut être difficile. Il repose sur l'entéroscopie, la tomодensitométrie thoraco-abdominale, le TEP-scan voire la laparotomie ou laparoscopie exploratrice.

La prise en charge et le traitement des EATL de l'ensemble de ces lymphoproliférations intestinales sont également discutés en RCP nationale du CELAC.

## **D. Lymphome du foie**

### **1. La chirurgie :**

Les indications de la chirurgie ne sont pas bien établies mais un lymphome localisé du foie peut être traité par résection chirurgicale.

La chirurgie est utilisée aussi dans le but d'une réduction du volume tumoral avant ou après chimiothérapie [157] Mais, en dépit d'une réduction chirurgicale complète, des rechutes aussi bien locales qu'extra hépatiques ont été rapportées.

En analysant la littérature, seize patients ont subi une résection hépatique pour lymphome primitif du foie ont été revus, trois parmi eux n'ont pas reçu de chimiothérapie post opératoire, avec une survie de 22, 18 et 62 mois.

Mais, malgré une résection chirurgicale complète, les rechutes aussi bien locales qu'extra hépatiques ont été rapportées..

Cela suggère le rôle de la chimiothérapie systémique comme un traitement adjuvant à la chirurgie ou utilisé seul. Le traitement chirurgical suivi de chimiothérapie semble donner de bons résultats et apporter un bénéfice en termes de survie [158].

Des cas de résection hépatique de lymphome primitif suivie de guérison ont été décrits, ce qui a fait proposer la résection comme traitement des formes nodulaires des lymphomes primitifs hépatiques.

#### - Indication de la chirurgie

Ne sont pas bien établies mais un lymphome localisé du foie peut être traité par résection chirurgicale [158].

Cependant, elle ne peut être réalisée que chez les patients en bon état général, avec une fonction hépatique conservée, une tumeur localisée de petite taille et en absence de facteurs de co-morbidité ce qui permet d'avoir de meilleurs résultats [159].

La chirurgie est utilisée aussi dans le but d'une réduction du volume tumoral avant ou après chimiothérapie.

## 2. Chimiothérapie

Devant les lésions non résécables, il est raisonnable de commencer le traitement avec une chimiothérapie, complétée éventuellement par une résection chirurgicale du résidu tumoral hépatique [160].

En effet, le lymphome primitif du foie est chimio sensible et une combinaison de chimiothérapie peut être utilisée seule [160].

Page et al. ont rapporté une étude rétrospective portant sur 24 patients traités entre 1974 et 1995 pour un lymphome non hodgkinien primitif du foie dont l'histologie prédominante était le lymphome diffus à larges cellules (dans 96 %) [161]. Les patients étaient partagés selon l'absence ou la présence au moins d'un des facteurs de risque pré thérapeutiques suivants :

- LDH > 10 fois la normale ;
- $\beta$ 2-microglobuline > 3 mg/l (normale : 0,6-2 mg/l) ;

- une masse tumorale  $\geq 7$  cm, présence de symptômes cliniques, stade III ou IV d'Ann Arbor.

Les lymphomes n'ayant aucun des facteurs de risque suivants, étaient considérés à faible risque de récurrence tumorale et étaient par conséquent traités selon le protocole CHOP. En revanche, les lymphomes présentant au moins un des facteurs de risque cités ci-dessus étaient considérés à haut risque de rechute et ont été traités par une triple combinaison de chimiothérapie administrée de façon alternée (doxorubicine, méthyl prednisolone, cytosine arabinoside, et cisplatine alterné avec methotrexate, bléomycine, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et méthylprednisolone, alterné avec mesna, ifosfamide, mitoxantrone et étoposide).

Ils ont noté un taux global de rémission complète de 83,3 % (100% des patients traités avec la triple thérapie alternée) et un taux de survie sans récurrence à cinq ans de 83,1 %.

– Indications de la chimiothérapie :

Peut être utilisée seule ou comme traitement adjuvant à la chirurgie.

Devant les lésions non résecables, il est raisonnable de commencer le traitement avec une chimiothérapie, complétée éventuellement par résection chirurgicale du résidu tumoral hépatique.

### 3. Radiothérapie :

Très peu utilisée et rapportée dans la littérature dans le traitement du lymphome primitif du foie du fait de sa toxicité accrue et ses répercussions sur le foie sain [46] [50].

Certains auteurs utilisent comme traitement adjuvant la radiothérapie seule ou chimiothérapie. Un patient traité par chirurgie suivie de chimiothérapie et radiothérapie, dont l'observation a été rapportée dans la littérature, était vivant cinq ans après le diagnostic initial.

- Indication de la radiothérapie :

Peut être utilisée comme traitement adjuvant à la chirurgie soit seule, soit associée à la chimiothérapie [158].

Indiquée surtout chez les patients ne répondant pas favorablement au traitement ou présentant une progression de la maladie et donc nécessitant un traitement plus agressif [160].

#### 4. Autres pistes du traitement :

##### a) L'interféron :

Un rôle direct antiprolifératif de l'interféron, indépendant de son action antivirale, a été rapporté[51+ , mais l'intérêt de ce traitement reste secondaire en pratique clinique : la place de l'interféron dans le traitement des lymphome non hodgkinien primitif foie associés au VHC est donc la même que dans celui des LNH en général et donc à discuter en pratique dans le traitement de certains LNH folliculaires.

Une étude a rapporté une réduction tumorale manifeste après traitement par l' $\alpha$ -IF chez des patients porteurs d'une infection VHC, ayant présenté une résistance après 8 cures de CHOP. Les auteurs expliquent ces constatations par la capacité de l' $\alpha$ -IF à inhiber la prolifération tumorale, à induire la différenciation cellulaire et à simuler les phénomènes immunologiques dont la dysrégulation aurait contribué à la transformation cellulaires.

La prise d'interféron se complique d'effets indésirables comme le syndrome pseudo grippal, la survenue de douleurs osseuses qui rendent souvent sa tolérance médiocre.

**b) Le rituximab :**

Plus récemment, Coiffier et al ont montré l'efficacité du rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 associé au protocole CHOP, dans la guérison d'un grand nombre de lymphome hépatique primaire de type B, sans augmenter la toxicité du traitement.

Le rituximab induit une lyse des lymphocytes B, normaux et pathologique, porteur de l'antigène CD20 par un mécanisme dépendant du complément et des cellules activées, NK ou macrophage.

Il a également un effet potentialisateur de la chimiothérapie en induisant l'apoptose des cellules CD20 [161].

L'association du Rituximab au protocole CHOP augmente le taux de réponse complète et prolonge la survie , sans augmenter la toxicité. [161] Cette association est par ailleurs, très recommandée chez les patients âgées [160].

Différentes études prospectives randomisées de grande envergure ont également démontré une rémission plus prolongée quand le Rituximab est induit dans le traitement de première ligne .

**c) La radio-immunothérapie :**

La radio immunothérapie à base d'anticorps marqués par des émetteurs beta (Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan, iode-125 tositumomab) permet de délivrer une irradiation suffisante, de façon sélective mettant à profit l'hypervascularisation tumorale.

**d) La transplantation hépatique**

On retrouve également dans la littérature le cas d'un patient dont la transplantation hépatique a été le traitement curatif d'une insuffisance hépatique sévère, il n'existe aucun signe de récurrence locorégionale ou à distance du lymphome

à près d'un an du diagnostic. Le diagnostic n'étant posé qu'au moment de l'analyse extemporanée de la pièce opératoire.[162]

Il paraît raisonnable de préconiser une poly chimiothérapie systémique en première intention .

## **X. EVOLUTION**

### **A. 1-Extension [35.36]**

A l'inverse des LNH ganglionnaires généralement disséminés, avec atteinte médullaire (70% à 80% des cas), les LPTD sont dans 70% des cas localisés lors de leur découverte et le restent longtemps.

Les cellules lymphoïdes du MALT forment un compartiment distinct avec une recirculation spécifique, justifiant la recherche d'une atteinte au niveau du reste du tube digestif et des autres organes contenant du MALT, comme la sphère ORL et le poumon. Les LPTD peuvent également disséminer dans la moelle. Le bilan initial d'extension de tout LPTD doit intéresser tous les sites susceptibles d'être atteints (tableau IX). Dans certains cas, c'est au cours de la laparotomie que le bilan sera complété, car malgré les progrès de l'imagerie médicale, l'exploration et l'étude des biopsies per-opératoires restent le meilleur moyen d'évaluer l'extension abdominale.

**Tableau 15:** bilan à pratiquer lors de la découverte d'un lymphome gastro-intestinal

<b>Examen clinique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-âge, poids, taille, index activité OMS</li> <li>-adénopathies superficielles, foie, rate, ORL</li> <li>-signes généraux</li> </ul>
<b>Sang</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-hémogramme, biologie hépatique, ionogramme, créatinine, calcium, phosphore, acide urique, électrophorèse± immuno-fixation des protides, VS, fibrine, LDH, β2microglobuline, sérologie VIH et hépatites virales.</li> <li>-si possible : marqueurs lymphocytaires (sous-population lymphoïde B monotypique)</li> </ul>
<b>Tube digestif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Œso-gastroduodénoscopie, iléo-coloscopie</li> <li>-transit du grêle, voire entéroskopie</li> <li>-Echo-endoscopie (estomac, rectum)</li> <li>-TDM abdomino-pelvienne et thoracique</li> <li>-clichés pulmonaires face et profil</li> </ul>
<b>Autres investigations</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-fibroscopie et/ou TDM du cavum, biopsie médullaire</li> <li>- étude du LCR</li> <li>-ECG et, si anomalie ou antécédent cardiaque avant anthracyclines : échographie ou fraction d'éjection isotopique</li> </ul>

## **B. Rémission**

La rémission complète est un critère d'évaluation de l'efficacité d'un traitement, donnant des informations plus rapides que l'analyse de la survie globale, justifiant son utilisation comme objectif dans les essais thérapeutiques. Tous les protocoles thérapeutiques visent à obtenir cette RC permettant ainsi d'améliorer la survie des patients à long terme. Il est parfois difficile d'affirmer la RC après une cure, mais la constatation d'une réponse supérieure à 50% est de très bonne augure.

La régression histologique peut s'obtenir entre le sixième et dix-huitième mois après le traitement.

La rémission ne pourra être affirmée qu'en l'absence de prolifération lymphomateuse à l'histologie lors de deux contrôles successifs.

## **C. Surveillance**

Une fois la rémission obtenue, la surveillance aura pour but de dépister précocement les rechutes et de surveiller les complications tardives du traitement.

Il n'y a pas de consensus quant au rythme de surveillance et à ses modalités. La surveillance devra donc être rapprochée durant les deux premières années pour s'espacer ensuite. En effet la rechute des lymphomes survient en général pendant les deux premières années après la fin du traitement. Les contrôles endoscopiques étant faits tous les quatre mois la première année puis tous les six mois pendant deux ans, les patients sont suivis ensuite annuellement (clinique, endoscopie et biopsies) pendant au moins dix ans.

L'apparition de tout signe tumoral devra faire pratiquer, chaque fois que cela est possible, une nouvelle biopsie afin d'affirmer la rechute et de rechercher une modification de type histologique du lymphome.

Les prélèvements doivent toujours être multiples et leur analyse confrontée aux données de l'échoendoscopie, qui doit être systématique initialement et au cours du suivi. Le recul maximal du suivi des premiers patients en rémission après antibiothérapie anti HP est actuellement de six ans.

### **1. Risque de rechute**

Le risque de rechute est significativement plus élevé chez les malades ayant initialement un mauvais état général, un lymphome de stade III ou IV, une atteinte médullaire ou un taux de LDH élevé.

Dans près de 40% des cas, la rechute survient dans un site qui n'était pas atteint initialement.

### **2. Surveillance des effets secondaires tardifs :**

Les succès des traitements des LNH sont plus récents que ceux obtenus dans la maladie d'Hodgkin, leurs effets à long terme sont moins bien connus.

Il semble cependant que les complications tardives sont moins fréquentes dans les LNH en raison de la moindre utilisation des agents alkylants et de la radiothérapie. Toutefois, l'introduction dans les schémas de fortes doses de ces alkylants doit être prudente, nécessitant la recherche de complications à distance, non exceptionnelles, telles que les myélodysplasies et néoplasies vésicales.

Il semble exister une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, peut être attribuable à l'utilisation des anthracyclines.

En définitive, les nombreuses incertitudes qui persistent quant aux possibilités thérapeutiques et aux effets à long terme des traitements expliquent l'impérieuse nécessité que les malades atteints de lymphome soient inclus dans les essais thérapeutiques qui garantissent un suivi de qualité et seuls permettront de faire progresser les connaissances.



# ETUDE PRATIQUE

## Introduction

Les lymphomes non Hodgkiniens (LNH) correspondent à des proliférations malignes monoclonales de cellules des lignées lymphocytaires B ou T ou NK.

Les LNH extra-ganglionnaires vont se développer à partir du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT), qu'il soit normalement présent dans l'organe (intestin grêle, colon, poumon) ou acquis au cours d'une inflammation chronique (estomac, thyroïde, glandes salivaires).

Les LPD se définissent comme des lymphomes dont la présentation initiale est révélée par une symptomatologie digestive, quel que soit son siège ( au niveau du tube digestif ; cavité buccale, pharynx ,œsophage, estomac, grêle, colon, rectum ou au niveau des glandes digestives annexes ;glandes salivaires ,pancréas , FOIE) en absence de localisation ganglionnaire antérieurement connue.

Actuellement, on considère comme primitif tout lymphome dont la première expression clinique et la principale localisation sont digestives, même si les explorations complémentaires (biopsie médullaire, biopsie hépatique ou autres...) révèlent une atteinte microscopique extra digestive [1-3]

Les LNH sont rares, correspondant à 1% des tumeurs gastro-intestinales. Leur incidences varient selon les pays entre 0,58 et 1,31 /100 000 habitants.

La richesse en formation lymphoïde du tube digestif fait que les LPD viennent à la tête des lymphomes extra-ganglionnaires dont ils forment plus que le tiers (36%) [2] et ils représentent 12,5 % de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens, touchant par ordre de fréquence décroissant l'estomac, l'intestin grêle, le pharynx, le côlon et l'œsophage plus rarement le foie, les glandes salivaires et le pancréas.

Dans les pays occidentaux, les localisations gastriques sont les plus souvent rencontrées, suivies de celles du grêle et du colo-rectum et plus rarement celle du foie et de l'œsophage.

L'âge moyen de leur survenue est entre 50 et 70 ans. Les lymphomes B (90%) sont plus fréquents que les lymphomes T (10%).

L'étiologie reste inconnue, mais de nombreux facteurs prédisposant ont été incriminés

Les lymphomes digestifs regroupent différentes entités anatomo-cliniques qu'il convient de bien connaître, car leur origine cellulaire et leur présentation clinique, conditionnent leur évolution et leur traitement.

La prise en charge de ces lymphomes digestifs, notamment les stratégies thérapeutiques sont spécifiques du type histologique et de leur localisation avec la particularité pour le lymphome gastrique du MALT, le plus fréquent, d'avoir pour origine une gastrite à Helicobacter pylori (H. pylori).

Ce sont les lymphomes malins non Hodgkiniens digestifs primitifs qui nous intéressent dans ce travail

Ce caractère primitif étant défini selon ces critères [2] :

- l'absence de localisations à distance (ganglions hors territoire de drainage adjacent, rate, moelle osseuse ou toute autre structure lymphoïde à distance)
- l'absence de cellules lymphomateuses circulantes
- la première expression clinique et la principale localisation sont digestives

# **I. MATERIEL ET METHODES**

## **A. OBJECTIFS DE L'ETUDE :**

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique portant sur 8 cas de lymphomes malins digestif primitifs toute localisation confondue diagnostiquée et confirmée histologiquement, effectuée au service de chirurgie viscérale à l'hôpital militaire Molay Ismail de Meknès.

Elle s'étale sur une période de 6 ans, allant de Janvier 2013 à Décembre 2018.

Le objectif affiché de cette étude rétrospective est de mettre le point sur les différents aspects épidémiologiques, les caractéristiques cliniques, paracliniques, histologiques, évolutives, thérapeutiques et pronostiques des lymphomes malins digestif primitifs, en insistant sur les difficultés diagnostiques posées par ces tumeurs notamment à la phase initiale de leur développement.

## **B. MATERIELS :**

### **1. Documents consultés :**

Pour réaliser ce travail, nous avons eu recours aux documents suivants :

- Les registres des entrants et des sortants.
- Les dossiers des malades.
- Les comptes-rendus opératoires et anatomopathologiques.

### **2. Population d'étude:**

#### **a) Critères d'inclusion**

Nous avons inclus dans notre série tous les patients ayant :

- l'âge supérieur ou égale à 16 ans
- Pris en charge entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2018
- un diagnostic histologique et immuno-histochimique de certitude du LMNH

- la localisation digestive primitive du lymphome.

**b) Critères de non inclusion**

- Les patients ayant une tumeur dont le type histologique est autre que le lymphome non hodgkinien primitif.
- Les patients non pris en charge au service.

**3. fiche d'exploitation et Paramètres étudiés :**

Nous avons utilisé comme support le registre informatique du service de la chirurgie viscérale et de l'Anatomie pathologique, les fiches d'envoi adressées avec les prélèvements, les fiches de liaison et les fiches de prescriptions .

Les données recueillies ont été consignées sur une fiche d'exploitation (annexe 1).

Les données recueillies portaient sur :

- L'âge et le sexe
- Les antécédents et les signes révélateurs
- Les signes physiques
- Les résultats des examens biologiques et morphologiques :
  - Les données de l'endoscopie
  - L'étude histologique et immuno-histologique des biopsies
- Le bilan d'extension
- Le stade selon la classification d'Ann Arbor modifié
- L'attitude thérapeutique
- Les données évolutives et pronostiques

Le diagnostic du lymphome digestif primitif a été basé sur les données de l'endoscopie, l'étude histologique et immuno-histochimique des prélèvements biopsiques.

Le bilan d'extension a comporté un examen physique complet l'échographie abdominale, la TDM CTAP, BOM, colonoscopie avec biopsie. La cytologie du liquide céphalorachidien en cas de lymphome de haut grade.

Les décisions thérapeutiques ont été prises lors du staff multidisciplinaire.

Les informations sont recueillies sous forme de tableau puis saisies et traitées sur un logiciel EXCEL.

#### 4. LES OBSERVATIONS DES MALADES

**Tableau 1 : les observations des patients**

identité	Age (ans) sexe	ATCD	Début Des signes D'appels	clinique	Paraclinique
1	F 60	0	2 ans	-épigastralgie -AEG -amaigrissement -masse épigastrique -sensibilité épigastrique	FOGD: tumeur ulcérée fundique et antrale.
2	M 64	-tuberculose pulmonaire traitée -tabagisme	9 mois	épigastralgie -amaigrissement -fièvre AEG -syndrome subocclusif -méléna -hématomèse -sensibilité épigastrique	FOGD: les gros plis fundique tumoraux, au niveau de l'antré avec présence de multiples processus bourgeonnants et ulcérés.
3	M 71		0 6 mois	-épigastralgie -AEG -sueurs nocturne	FOGD: tumeur ulcéro-végétante de la face post du corps gastrique.
4	M 53	-diabète sous ADO	4 mois	-épigastralgie -vomissement	-FOGD: masse ulcérée peu bourgeonnante. Antro-fundique
5	F 63	0	0 6 mois	-épigastralgie -vomissement -amaigrissement	FOGD: gros plis tumoraux multifocaux gastriques.
6	M 39	-tabagisme	1 mois	-épigastralgie -vomissement -amaigrissement -AEG -ictère cutanéomuqueux	FOGD: estomac de stase en amont d'un processus ulcérovégétant antral, circonférentielle, sténosant.
7	M 21	0	1 mois	- vomissements -douleurs abdominales péri-ombilicales diffuse -abdomen légèrement distendu, souple, sans masse palpable	-ASP : NHA de type grêlique - lavement baryté :au niveau du colon ascendant un aspect en "pince de homard" -TDM abdomina invagination iléo-colique "image en cible" le processus tumoral du colon ascendant sous forme d'un épaissement de la paroi
8	M 64	-Obésité -Hypertension -Cholécystectomie --Diabete type II	4 mois	-Douleur HCD -Ictère -AEG -Fièvre a long cours -OMI/ ascite -HMG	TDM : une masse légèrement hypodense de 08 cm au dépens du lobe gauche hépatique avec des contours bien réguliers

identité	Anatomo-pathologie	Bilan D'extention	bilan biologique et évaluation du terrain	Stade ann arbor	TRT	Evolution
1	lymphome à grandes cellules B IHC: CD20+, CD3-, anti AF1-	-TDM TAP: processus gastrique avec des ADPs satellites sans lésions à distance. -BOM: infiltrée -colonoscopie +biopsie: normale.	-ETT: normal -BB: normal -marqueurs tumoraux négatifs -sérologies HIV/HVC/HVB négatives -VS=28mm	IVE	-traitement éradicateur HP. -8 cures RCHOP	rémission complète
2	lymphome à grandes cellules B IHC: CD20+	Rx du thorax: suspicion ADPs médiastinales. -TDM TAP: épaissement très importante de la partie horizontale de l'estomac et la région antropylorique avec densification de la graisse péritonéal épanchement pleural. -BOM: normale -examen ORL: normal colonoscopie+biopsie: normale	NFS: anémie profonde -VS augmentée -ETT: normale	-	traitement éradicateur HP. -R-CHOP	perdue de vue
3	lymphome à grandes cellules B -IHC: CD20+, CD3-	-TDM CTAP: T: nodule sous pleural lobaire sup gche. A: épaissement pariétal circonférentiel avec 2 ADPs au contact de la paroi ant de l'antre.	ETT: normale -BB: normal -sérologie HIV/HVC/HVB négative.	IIE	-traitement éradicateur HP -RCHOP.	-RC
4	lymphome à grandes cellules B IHC:AE1/AE3-, CD20+, CD3-, Bcl2+, Ki67 présente dans 70% des cellules tumorales.	TDM CTAP: hypertrophie pariétale gastrique irrégulière avec épaissement mésentérique en regard de multiples ADPs coelioques et latéro-aortiques gches.	- -ETT: normale -NFS: anémie -sérologie VIH/HVC/HVB négative.	-	traitement éradicateur HP -6 cures de CHOP.	-RC -PET scan absence d'hypermétabolisme -recul de 18 mois

5	<p>-biopsie: lymphome du manteau HP: positif</p> <p>-IHC: CD20+ CD5+ CD23-, Ki67 présente dans 30% des cellules tumorales</p>	<p>-TDM TAP: masse tumorale gastrique de la petite courbure de la région antro-pyloro-duodénale.</p>	<p>-ETT: épanchement péricardique avec FEVG à 74%.</p> <p>-NFS: anémie</p> <p>-VS=77/113 mm</p> <p>-LDH=167 UI/L</p> <p>-BB: normal</p> <p>-sérologie HVC positive</p>	. IE	<p>-traitement Eradication HP</p> <p>-8 cures RCHOP</p>	<p>-RP</p> <p>-Perdu de vue</p>
6	<p>lymphome à grandes cellules B</p> <p>- HP positif</p> <p>-IHC: AE1/AE3-, CD20+, CD3-, ALK1-, Ki67 présente dans 25% des cellules tumorales.</p>	<p>-TDM CTAP: processus antropylorique</p>	<p>-ETT: normal</p> <p>-sérologies virales négatives.</p> <p>-BB: normal</p> <p>-NFS: anémie</p> <p>-VS=11mm</p> <p>-bilirubine totale augmentée</p> <p>-LDH=701UI/L</p>	IE	<p>éradicateur HP</p> <p>-drainage biliaire avec gastro-entéroanastomose</p> <p>-1 cure RCHOP</p>	<p>suivi en cours</p>
7	<p>-un lymphome diffus à grandes cellules de phénotype B</p>	Négatif	<p>-BB: normal</p> <p>-Sérologie négative</p> <p>-ETT normal</p>	-	<p>-hémi-colectomie droite + curage ganglionnaire - anastomose iléo-transverse termino-latérale en un temps</p> <p>- CHOP ( 6 mois)</p>	<p>1 an de recul</p>
8	<p>LNH B diffus à grandes cellules</p> <p>étude IHC: CD20+</p>	négatif	<p>-BB: normal</p> <p>-Sérologie négative</p> <p>-LDH augmenté</p> <p>-ETT normal</p>	-	<p>-résection chirurgicale</p> <p>-R-CHOP(5 mois)</p>	<p>2 ans de recul</p>

## 5. CONSIDERATIONS ETHIQUES

Nous avons veillé au respect de la stricte confidentialité des dossiers et informations recueillis pour la réalisation de cette étude.

### C. Méthodes

#### 1. les prélèvements

Les méthodes disponibles au laboratoire sont :

##### ❖ Les biopsies :

- biopsies endoscopiques pour les localisations gastro-intestinale il faut:
  - compter le nombre des prélèvements( Au moins 10 biopsies au total)
  - noter la topographie ; les biopsies doivent porter sur certaines zones précises : [37]
    - ✓ sur le pourtour des ulcérations.
    - ✓ sur les gros plis muqueux.
    - ✓ sur toute lésion végétante.
    - ✓ en territoires sains pour apprécier l'extension
  - mesurer la taille des prélèvements ;
  - préciser l'aspect macroscopique ;
  - inclure les prélèvements en totalité sur leur face latérale.

##### ❖ Les pièces de résection chirurgicale :

La description macroscopique détaille les points suivants :

- Pièce chirurgicale : le type d'exérèse, les dimensions (longueur et circonférence), le poids , le siège de la lésion et son aspect à la coupe
- Tumeur :
  - unique ou multiple ;
  - siège anatomique ;

- configuration (bourgeonnante, ulcérée, infiltrante) ; -taille dans les trois dimensions ;
- autres lésions éventuelles (polype, aspect inflammatoire.....).
- ✓ Berges d'exérèse chirurgicale proximale et distale.
- ✓ Ganglions lymphatiques (l'examen histologique doit porter sur six ganglions ou plus).

Après l'examen macroscopique on effectue des prélèvements dirigés et des échantillons.

## 2. Histologie standard :

Pour l'observation en MO les coupes examinées sont le fruit de procédures techniques qui requièrent plusieurs étapes successives : fixation, inclusion, coupe, coloration et montage.

- ✓ Les prélèvements sont fixés au formol à 10% ;
- ✓ Ils seront inclus en paraffine après une étape d'enrobage préalable par passage de chaque prélèvement dans une série de solvants organiques qui le déshydratent et dissolvent les graisses figurées intratissulaires permettant l'imprégnation de la paraffine dans le tissu.

- ✓ Les prélèvements seront coupés grâce à un microtome comportant un rasoir. Ainsi des coupes de 4 à 5 microns d'épaisseur sont obtenues. Cette épaisseur permet aux rayons lumineux du microscope de traverser le prélèvement et d'éviter les superpositions cellulaires. La coupe est ensuite étalée sur lames de verre.

- ✓ Le tissu sera coloré à l'aide de colorants basiques. La coloration usuelle est trichromique associe toujours un colorant nucléaire (hématoxyline, hématoxyline), un colorant cytoplasmique (Éosine, érythrosine) et souvent un colorant du tissu conjonctif (Safran).

✓ La coupe ainsi colorée, est alors protégée définitivement par une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent.

✓ L'étude microscopique : L'observation des coupes colorées est effectuée à l'aide d'un microscope optique ,Cet appareil permet d'obtenir une image agrandie (20 à 1000 fois)

### 3. Immunohistochimie :

#### ❖ Principe :

L'immunohistochimie est une méthode morphologique permettant de localiser des antigènes dans les tissus ou les cellules, par des anticorps (immunoglobulines) dirigés de façon spécifique contre des épitopes de l'antigène cible, et rendus visibles au microscope par conjugaison avec des fluorochromes ou des enzymes donnant un signal coloré.

elle joue un rôle de plus en plus essentiel dans le diagnostic et surtout dans la détermination des sous types du lymphome .

#### ❖ La technique :

Les techniques immunoenzymatiques indirectes sont les plus couramment utilisées pour l'étude des lymphomes.

– Un démasquage antigénique à la chaleur dans un tampon citrate PH=6

– Révélation des anticorps par une technique d'immunoperoxydase indirecte basée sur le complexe streptavidine–biotine; après une réaction classique de détection peroxydasique, les préparations sont incubées avec de la tyramine biotinylée puis de la streptavidine conjuguée à la peroxydase.

L'étude immunohistochimique a été réalisée à titre externe vue la non disponibilité des anticorps au sein du service d'anatomie pathologique.

**Tableau 2: Les anticorps disponibles pour l'hématopathologie et leurs principales réactivités cellulaires**

Antigènes (CD) différenciation cellulaire	Anticorps (clone) Laboratoire	Principale réactivité cellulaire	Intérêt en Hématologie
CD20	L26	Cellules B excepté les pré-pré B et les plasmocytes	LNH B
CD3	PS1	Cellules T et cellules NK	LNH T et LNH NK
CD68	514H12	Macrophages, cellules myéloïdes	LAM Histiocytose
CD15	BY87	Cellules myéloïdes, macrophages, cellules de Reed Sternberg	Maladie de Hodgkin
CD34	MY10	Cellules souches hématopoïétiques, cellules endothéliales	Leucémie aigue non lymphoblastique
CD30	1G12	T, B activés, cellules de Reed Sternberg	Maladie de Hodgkin LNH anaplasique à grandes cellules
EMA	GPI,4	Plasmocytes	Lymphome anaplasique à grandes cellules Lymphome plasmocytaire MDH nodulaire à prédominance lymphocytaire
Ki67	MM1	Cellules en cycle	Indice de prolifération
CD10	56C6	Cellules B du centre folliculaire, cellules lymphoïdes précurseurs, granulocytes	Lymphome folliculaire Lymphome de Burkitt Lymphome lymphoblastique B
Bcl2	RTU-bcl2	Majorité des cellules B et T excepté les cellules réactionnelles du centre clair folliculaire	Lymphome folliculaire Lymphome de MALT
ALK	NCL-ALK		

- Le siège du marquage est membranaire pour CD20 et CD10, nucléaire pour Ki67, cytoplasmique pour CD68, cytoplasmique et membranaire pour EMA et LMP1.
- Le CD15 donne un marquage membranaire avec une zone para nucléaire granulaire parfois.
- Le CD30 est membranaire avec condensation caractéristique péri nucléaire.
- Le marquage par CD3 (clone PSI) est cytoplasmique avec une accentuation péri nucléaire ou golgienne ; il est rarement membranaire.
- Le pourcentage de cellules exprimant Mib1, bcl-2 et p53 est évalué par le compte de 1000 cellules néoplasiques de la région tumorale à l'aide de la plus grande intensité de coloration.

On désigne les cas comme ayant une prolifération élevée, si plus de 30% des cellules néoplasiques montrent une coloration nucléaire positive pour le Ki-67. Le niveau d'isolement est placé à 30% pour bcl-2 et à 10% de cellules tumorales positives pour le p53.

Le Ki 67 est considéré comme le marqueur le plus fiable de la prolifération cellulaire.

#### **4. Cytogénétique et biologie moléculaire :**

Malheureusement dans notre série, l'étude cytogénétique et moléculaire n'a été réalisée en aucun cas, alors qu'elles suscitent actuellement un grand intérêt en matière des Lymphomes digestif .

## II. RESULTATS

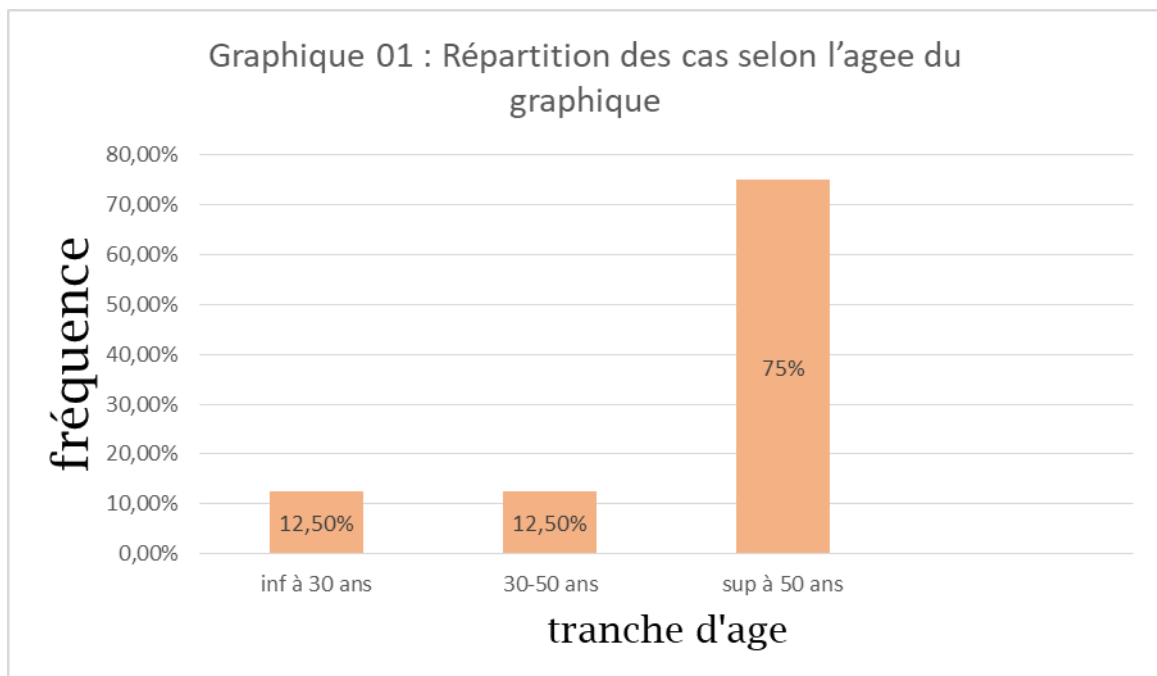
### A. Epidémiologie descriptive

#### 1. Age et sexe

##### ❖ La répartition selon l'Age

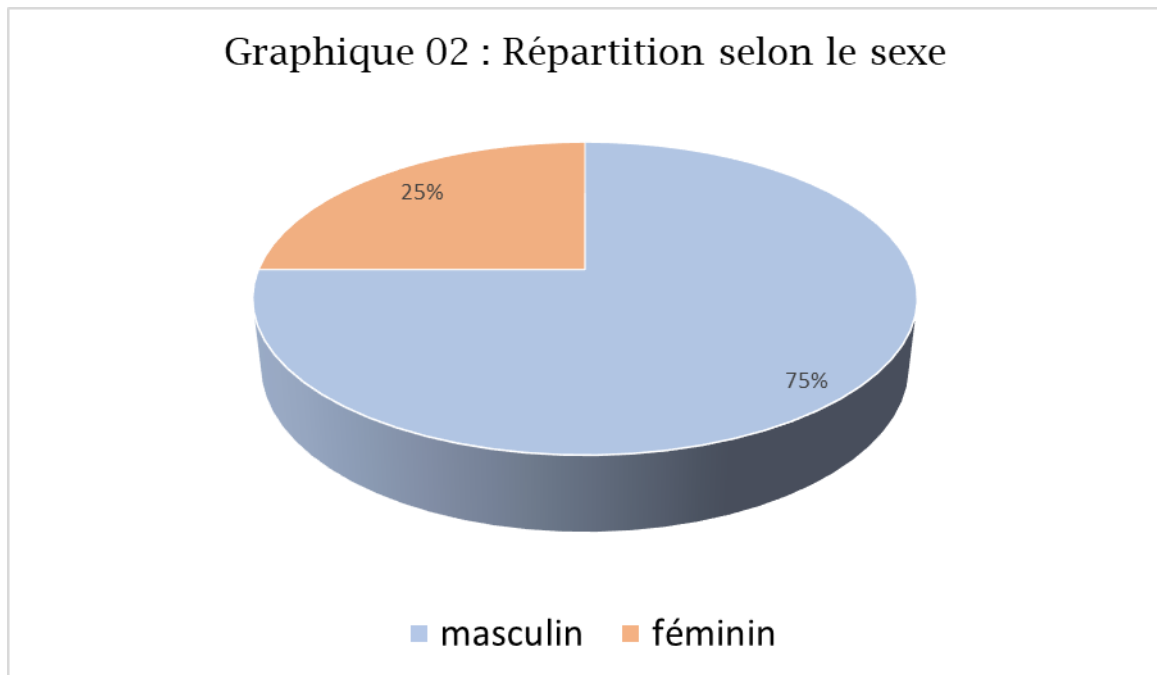
L'âge des patients allait de 21 à 71 ans avec un âge moyen de 54.4 ans.

Dans notre série :75 % des patients sont âgés de plus de 50 ans, 12.5% des patients ont entre 30 et 50 ans et 12.5 % des patients ont moins de 30 ans.



❖ **La répartition selon le sexe**

La répartition des malades selon le sexe montrait une prédominance masculine : 6 hommes et 2 femmes, soit respectivement des pourcentages de 75 % et 25 %, avec un sexe ratio 3



## **B. Epidémiologie analytique**

### **1. Facteurs de risque**

L'étiologie des lymphomes digestifs primitifs est loin d'être cernée. En effet, quelques facteurs étaient étudiés dans notre série :

- ✓ 2 cas de tabagisme chronique;
- ✓ 0 cas avec une hépatite virale C
- ✓ 1 antécédents de tuberculose pulmonaire
- ✓ 0 antécédent de gastrite à Helicobacter Pylori (HP)
- ✓ 0 cas avec notion d'exposition au toxique : agriculteur exposé au fongicides et pesticides
- ✓ 0 cas d'entéropathie inflammatoire
- ✓ 0 séropositifs au VIH
- ✓ 0 antécédents de maladie coeliaque
- ✓ 0 cas d'antécédents familiaux tumoraux.

### **2. Etude clinique**

#### **❖ Délai de consultation**

Le délai entre le début des symptômes et la consultation spécialisée variait dans notre étude entre 1 mois et 2 années. Le délai moyen étant d'environ 20.3 mois.

❖ Signes fonctionnels

signe	Nombre de cas	% atteinte
<b>Douleur abdominale</b>	8	100
<ul style="list-style-type: none"> <li>• épigastralgies</li> <li>• diffuse</li> <li>• douleur des hypochondres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6</li> <li>• 1</li> <li>• 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 75</li> <li>• 12.5</li> <li>• 12.5</li> </ul>
<b>Nausées Vomissements</b>	4	50
<b>Dysphagie</b>	0	0
<b>Troubles du transit</b>	0	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>• diarrhée</li> <li>• Constipation</li> </ul>		
<b>Ictère</b>	2	25
<b>troubles dyspeptiques</b>	0	0

❖ Signes généraux

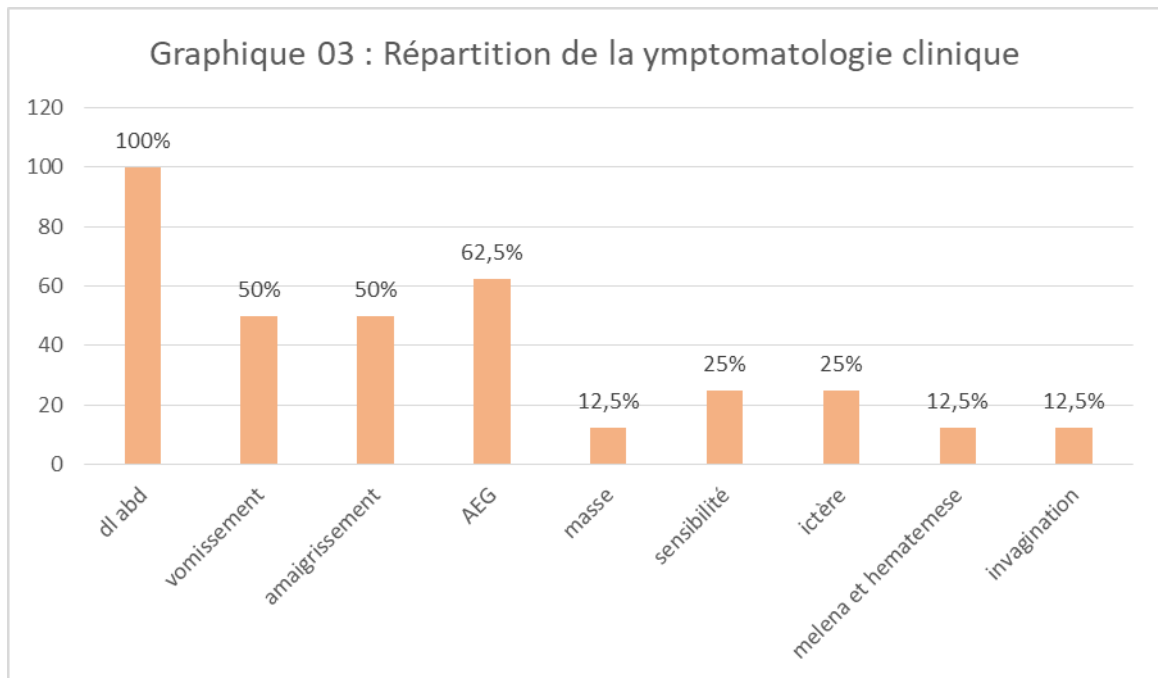
signe	Nombre de cas	% atteinte
<b>Amaigrissement</b>	4	50
<b>Asthénie, anorexie</b>	4	50
<b>Fièvre</b>	2	25
<b>les sueurs nocturnes</b>	1	12.5

❖ Signes physiques :

Signe physique	Nombre de cas	% atteinte
<b>Etat général des malades</b>		
• Bon état général	• 3	• 37.5
• Altération de l'état général	• 5	• 62.5
<b>EXAMEN ABDOMINAL</b>		
• Sensibilité	• 2	• 25
• Masse	• 1	• 12.5
<b>Adénopathies périphériques</b>	0	0
<b>splénomégalie</b>	0	0
<b>hépatomégalie</b>	1	12.5
<b>ictère</b>	2	25
<b>Ascite</b>	1	12.5
<b>toucher rectal</b>		
• Masse	• 0	• 0
• Mélaena /rectorragie	• 1	• 12.5
<b>OEdème des MI</b>	1	12.5

❖ Complication

complication	Nombre de cas	% atteinte
<b>Hémorragie digestive :</b>		
• rectorragies	• 1	• 12.5
• hématémèses	• 1	• 12.5
• associées	• 0	• 0
<b>péritonite secondaire à la perforation</b>	0	0
<b>Invagination iléo- colique</b>	1	12.5
<b>encéphalopathie hépatique</b>	0	0



### 3. Etude paraclinique

#### ❖ Bilan à visée diagnostique

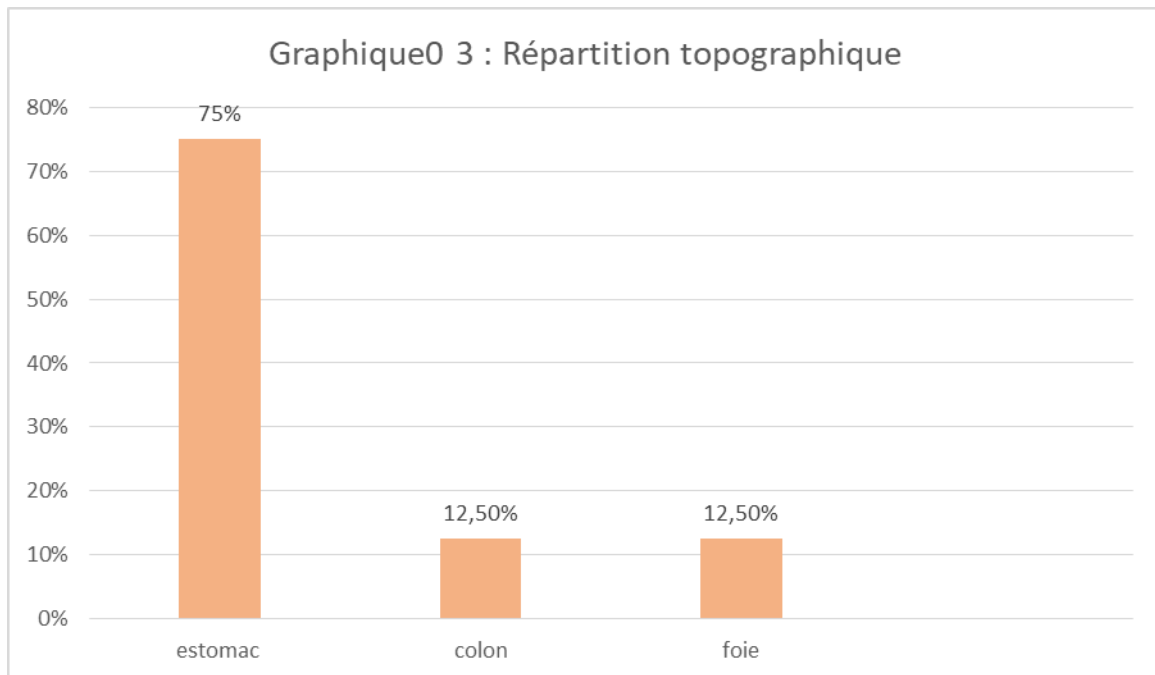
#### ➤ endoscopie

Elle constitue l'élément principal du diagnostic. Effectuée chez 6 malades, elle a permis de visualiser la tumeur, préciser sa localisation, de décrire son aspect macroscopique, son étendue et de réaliser des biopsies.

#### ✓ Siège de la tumeur :

siège	Nombre de cas	% atteinte
Œsophage	0	0
Estomac	6	75
• Antrale	• 1	• 12.5
• Antro-fundique	• 3	• 37.5
• Fundique	• 0	• 0
• Grande et petite courbure	• 1	• 12.5
• Antro-pylorique	• 0	• 0
• Diffus	• 1	• 12.5
l'intestin grêle	0	0
colorectaux	1	12.5
localisation multiple	0	0

-Dans le cas du lymphome du foie . c'est la pièce chirurgicale qui a posé le diagnostic .



✓ **Aspects endoscopiques :**

**Estomac**

- L'endoscopie a été réalisée chez 6 cas de lymphome gastrique
- L'endoscopie a été normale dans 0 cas
- L'aspect Gros plis dans 2 cas
- Processus ulcéro-bourgeonnant 1 cas
- ulcéro-végétant a été retrouvé dans 2 cas
- la forme ulcéreuse dans 1 cas

**Valvule iléo-coecale, colon et rectum :**

Le cas du Lymphome colique révélé par invagination iléo-caecale c'est la résection opératoire qui a posé le diagnostic.

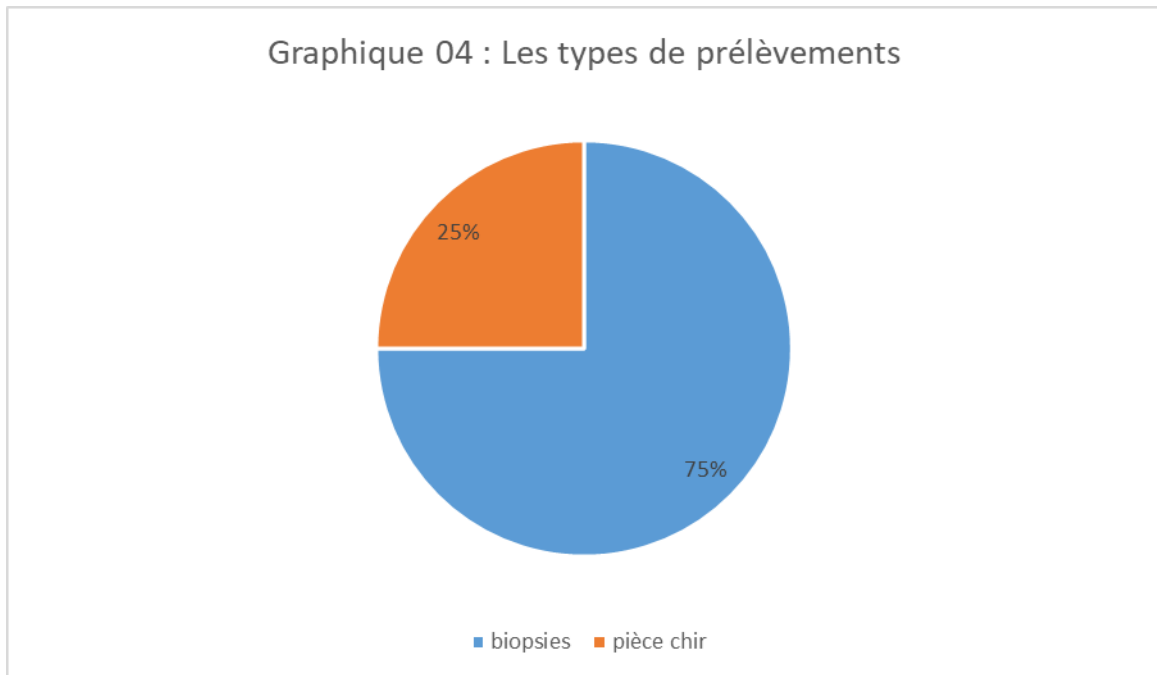
➤ Etude anatomopathologique :

✓ Macroscopie

Les prélèvements

Le diagnostic de LPD a été posé sur 6 biopsies perendoscopiques (75%), 2 pièces de résection chirurgicale (25%)

- Les biopsies se répartissent en :
  - 6 Biopsie gastrique
- Les pièces d'exérèse chirurgicales se répartissent en :
  - 1 hémicolectomie DROITE
  - 1 lobectomie gauche du foie



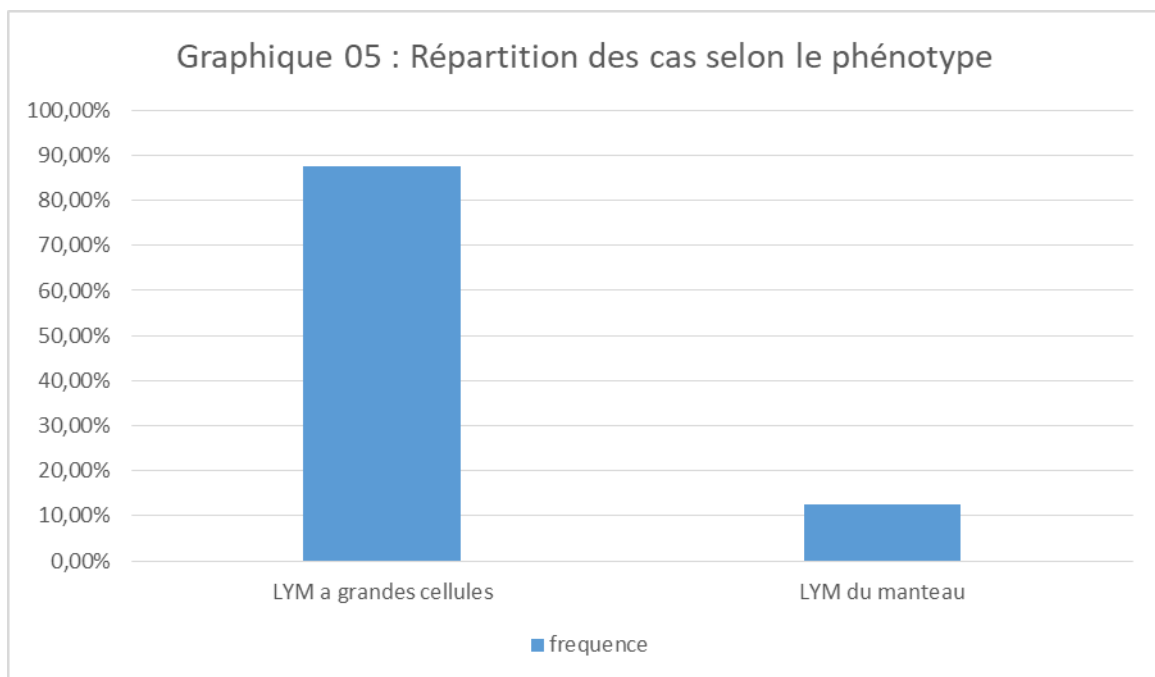
✓ **Histologie**

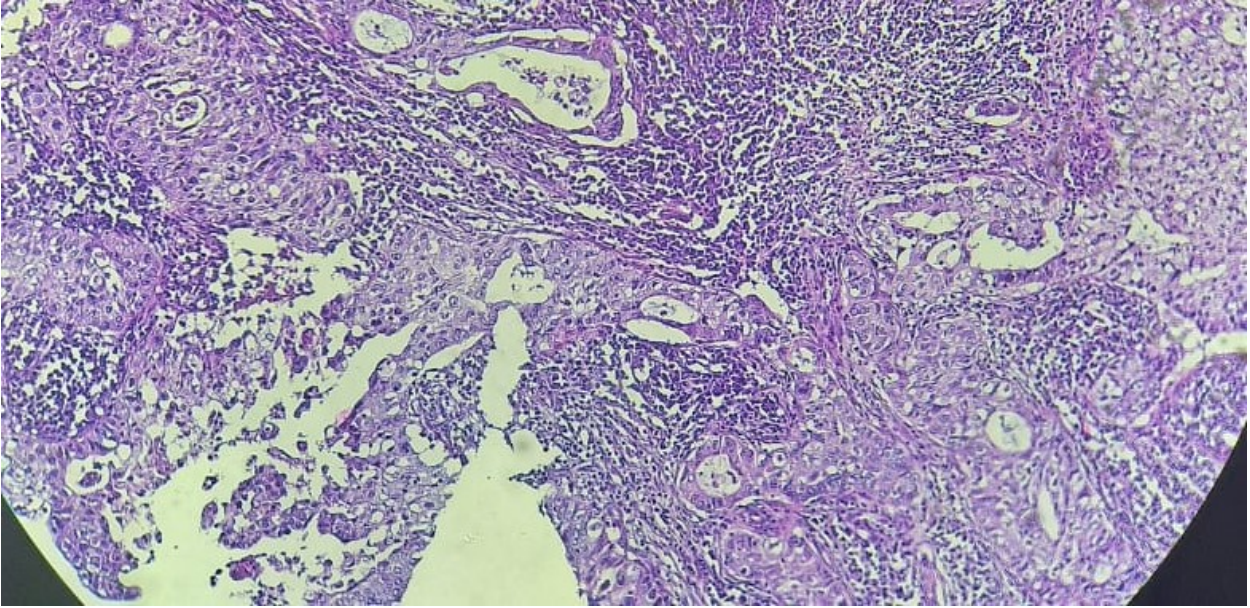
**Répartition selon le phénotype**

L'étude immuno-histochimique est pratiquée chez tous les malades en complément de l'étude histologique permettant d'objectiver le phénotype du lymphome .

Dans notre série, l'étude IHC a permis de mettre en évidence :

- **Le LMNH de phénotype B** retrouvé chez tous les cas 100% dont 75 % de haute degré de malignité dont :
- LMNH à grandes cellules B rencontré dans 7 cas 87.5 %
- 1 cas de lymphome manteau 12.5 %





**Figure 29: présence de lésions lymphoépithéliales (HESx400)**

Iconographie du service d'Anatomopathologie, HMMI Méknès, Pr. Sinaa.

**Figure 30 : LGDC HES 200**

Iconographie du service d'Anatomopathologie, HMMI Méknès, Pr. Sinaa.

### Figure 31: LYMPHOME DU MANTEAU (HESx400)

Iconographie du service d'Anatomopathologie, HMMI Méknès, Pr. Sinaa.

✓ Répartition du type histologique selon la localisation du lymphome :

- **Au niveau de l'estomac** : le LBDGC vient au premier rang 83 % suivi par le lymphome du manteau 17%.
- **au niveau du colon** :100% de LBDGC
- **au niveau du foie** : 100 %LBDGC

✓ Recherche de l'infection à HP :

La recherche de l'infection à HP a été réalisée par des méthodes invasives, au moment de la réalisation de l'endoscopie, plusieurs biopsies sont réalisées :

2 biopsies au niveau de l'antra : pour le test rapide à l'uréase et l'étude histologique. Le test rapide à l'uréase utilisé dans notre étude est le CLOtest, la lecture s'est faite à 5 min, 30 min et 1 heure. Ce test reste beaucoup moins coûteux dans notre pratique courante que les autres moyens diagnostics.

Dans notre série, la recherche de l'infection à HP a été réalisée seulement pour 2 patients et a été revenue positive dans les 2 cas de lymphome gastrique .

❖ **Bilan à visée thérapeutique**

➤ **Bilan d'extension**

Après avoir posé le diagnostic de LNH digestif par l'examen anatomopathologique, on a complété par un bilan d'extension, afin d'évaluer l'extension locorégionale ou à distance de la tumeur.

✓ **Tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne**

Cet examen est essentiel. Il informe sur l'extension de la maladie avec précision.

Il avait été pratiqué chez tous nos patients (100%) et il avait objectivé les signes suivants :

**Tableau 03 : Renseignement rapportés par la TDM.**

Résultat de la TDM	Nombre	(%)
<b>Processus tumoral</b>		
• Gastrique	• 4	• 50
• Colique	• 0	• 0
• foie	• 1	• 12.5
<b>Epaississement pariétal</b>		
• gastrique	• 2	• 25
• colique	• 1	• 12.5
<b>ADPs profondes</b>	5	62.5
<b>Infiltration de la graisse de voisinage</b>	1	12.5
<b>Carcinose péritonéale</b>	0	0
<b>Métastases</b>		
• pulmonaire	• 1	• 12.5
• hépatique	• 0	• 0
• cérébrale	• 1	• 12.5
<b>l'invagination iléo-colique "image en cible"</b>	1	12.5

✓ **Echographie abdominale**

Elle était pratiquée chez tous nos patients 100% et elle avait permis de mettre en évidence des signes d'extension locorégionale dans 75%, elle avait permis de visualiser une masse hépatique au dépens du segment hépatique gauche et elle était sans particularité chez 2 cas.

✓ **La biopsie ostéo-médullaire (BOM)**

La BOM permet, par l'examen histologique de la moelle hématopoïétique, de rechercher un éventuel envahissement lymphomateux. Elle a été réalisée chez 2 malades (25%), dont un seul cas ayant une infiltration lymphomateuse,

✓ **Examen ORL**

Il n'est pas systématique, on le fait devant des signes d'appel :

Cet examen est pratiqué chez un seul patient (12.5%), il n'a pas mis aucune anomalie dans la sphère ORL

✓ **Autre examens**

- **La radiographie pulmonaire** : réalisée chez tous nos patients, elle a montré un épanchement pleural dans un cas, et chez un seul cas suspicion ADPs médiastinales et dans les 6 autres cas a été sans particularité.
- **La scintigraphie osseuse** : n'est pas faite .
- **L'écho-endoscopie** : n' est pas faite .

✓ **Les examens biologiques et d'évaluation du terrain**

Les examens ont été réalisés chez tous nos malades :

- **ETT** : pratiqué chez tous nos malades.dont 7 normal et un seul cas avait un épanchement péricardique avec FEVG à 74%.
- **NFS** : réalisée chez tous nos malades dont 4 cas avaient une anémie.
- **la VS** : faite chez tous nos malades, elle était élevée dans 3 cas.

- **CRP** : faite chez tous nos patients
- **LDH** : réalisé chez 3 patients, elle était augmentée dans 2 cas.
- **sérologie HIV** : pratiquée chez 4 cas et était négative.
- **sérologie HVC/HVB** : 5 patients dont 1 seul cas avait une sérologie HVC positive.
- **Serologie EBV** : non faite
- **bilan hépatique** : normal chez 7 cas bilirubine et a été augmenté seulement chez un seul cas
- **les marqueurs tumoraux** : réalisés chez un seul patient et était négatif.

#### 4.La stadification pré-thérapeutique

Un stade d'extension est attribué selon la classification de MUSSHOF, cette classification à l'avantage de séparer les stades localisés (<II1E) et les stades disséminés (>II2E).

L'appréciation de ces stades a reposé sur la radiologie, l'endoscopie, la TDM abdominale et aussi par la laparotomie.

Selon la localisation et le stade d'extension, nos patients se répartissent de la façon suivante

Tableau 04 : Classification selon l'extension

	I E	II1 E	II2E	III E	IVE	TOTAL
<b>Estomac</b>	2	0	1	0	1	4
<b>Colon- rectum</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Localisation multiple</b>	-	-	-	-	-	-
<b>foie</b>	-	-	-	-	-	-

## **5. TRAITEMENT**

Les décisions thérapeutiques ont été prises dans un staff multidisciplinaire faisant intervenir les gastro-entérologues, les anatomo-pathologistes, les radiologues, les chirurgiens viscéralistes et les oncologues.

Elles ont été en fonction du type histologique, de l'extension locorégionale et à distance et de l'état général du patient.

### **❖ Eradication de l'HP :**

- 6 patients ont bénéficié de ce traitement avec une réponse positive

Le traitement éradicateur était à base d'antisécrétoires à double dose pendant deux semaines plus 3 antibiotiques

(Amoxicilline 2g/j et Clarithromycine 1g/j Métronidazole 1g/j) pendant 14 jours, puis le traitement antisécrétoire est poursuivi pendant quatre à six semaines à dose normale.

### **❖ Chimiothérapie- Rituximab**

- L'indication de la chimiothérapie était posée chez tous nos cas (100%) en total, dans 2 cas en association avec la chirurgie (25%)
- Protocoles de la chimiothérapie :
  - 2 patients ont bénéficié du protocole CHOP (cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prédnisone),
  - 6 patients ont bénéficié du protocole RCHOP.

### **❖ La radiothérapie**

Elle n'a été indiquée dans aucun cas dans notre série

### **❖ La chirurgie**

3 Patients (37.5%) ont bénéficié d'un traitement chirurgical.

- 1 patiente était opérée en urgence , elle a bénéficié d'une héli-colectomie droite carcinologique avec curage ganglionnaire et anastomose iléo-transverse termino-latérale en un temps

- 1 patient a bénéficié de drainage biliaire avec gastro-entéroanastomose.

- 1 Patient a bénéficié d'une chirurgie d'exérèse du lobe hépatique gauche.

La résection était complète sur le plan macroscopique dans tous les cas, avec des marges saines en histologie dans tous nos cas.

## **6-Evolution**

Le suivi des patients est essentiellement clinique et endoscopique, les autres examens complémentaires ne sont demandés qu'en présence de signes d'appels.

Dans notre série :

- L'évolution était favorable pour 2 cas (25 %).
- 1 patient est en cours de traitement (12.5%).
- 3 cas de rechute ont été notés. Le recul médian était de 18 mois.
- 2 patient a été perdus de vue (25 %)
- Le taux de réponse objective après quatre cycles de chimiothérapie d'induction (évalué chez 3 patients traités régulièrement par chimiothérapie avec traitement éradicateur de HP) était de 37.5 % (dont 60% RC et 40 % RP).



# DISCUSSION

# **I. EPIDEMIOLOGIE**

## **A. Fréquence:**

Certaines études épidémiologiques ont démontré que l'incidence des LNH augmentait de 3 à 5 % par an. Toutefois, on peut se demander si cette augmentation est réelle ou le fait d'une meilleure performance diagnostique, ou bien les deux .

Les localisations digestives représentent 12,5% de l'ensemble des LNH et sont les plus fréquents des formes extra-ganglionnaires (36%) [42].

En réalité, les résultats des études épidémiologiques varient selon les zones géographiques ou les populations adultes ou enfants considérées. Ainsi, les incidences des LNH digestifs rapportées varient de 0,58 à 1,31 pour 100 000 habitants d'après Les données des registres de cancers de 14 pays . [124]

Le Maroc ne dispose pas de registre de cancers, les données disponibles sont ceux de l'institut national d'oncologie de Rabat (INO) et du registre de cancer du grand Casablanca (RCGC), mais seuls les résultats des LNH sont disponibles. Il est donc difficile d'apprécier avec exactitude l'incidence et la prévalence des lymphomes digestifs au Maroc[125].

selon les données du registre de cancer de rabat 2006–2008 Les LNH ont représenté le troisième cancer chez les deux sexes avec une incidence de 6 pour 100000 Chez l'homme et 3,4 pour 100000 chez la femme

Globalement, le taux d'incidence du lymphome non-Hodgkinien (LNH) est deux fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes.

Le LNH est de localisation ganglionnaire dans 43% des cas.

Les localisations extra-ganglionnaires les plus fréquentes sont l'estomac (12%) et le nasopharynx (6%).

L'incidence du LNH a Rabat est voisine des incidences retrouvées par les autres registres maghrebins et reste inférieure aux incidences observées dans les pays occidentaux.

Selon une étude menée au sein du service d'anatomie et de cytologie pathologique du CHU de Fès, durant la période 2004- décembre 2008 la prévalence des LNH digestifs estimé à 8,3 % de l'ensemble des cancers digestifs [126].

En Tunisie, on estime l'incidence du lymphome gastrointetinal à 6,3 pour 100 000 pour les hommes et 3,8 pour 100 000 pour les femmes.

A Oran , le taux d' incidence du lymphome gastrointetinal est estimé à 6,43% par an.[127]

## **B. Age et sexe**

Dans notre série, la prédominance du sexe masculin a été mise en évidence avec 6 hommes (75%) et 2 femmes (25%) soit un sexe ration de 3.

L'âge médian dans les séries les plus larges est compris entre 36 et 62 ans,

Dans notre série l'âge moyen au moment du diagnostic se situe à 54.4 ans avec des extrêmes allant de 21 à 71 ans.

-notre résultat rejoint ceux de la littérature.

**Tableau 05 : Comparaison des cas selon l'âge et le sexe ratio**

	KOCH [128]	NAKAMURA [129]	Zeggai [132]	HOUDAIBI [130]	OULGHABOUCH [126]	Aitelhaj [131]	NOTRE SERIE
Médiane d'âge (ans)	62	59	52.6	55	42,3	50	54.4
Sexe ratio (H/F)	1,2	1,2	2,64	2,5	1,2	3	3

### C. Localisation

La répartition topographique rapportée dans la littérature est superposable à nos constatations avec une nette prédominance des localisations gastriques .

Notre série se distingue des autres par la présence d'une atteinte Hépatique (12.5%).

Tableau 06 : Comparaison de la répartition selon la localisation avec la littérature

	KOCH	NAKAMURA	HOUDAIBI	zeggai	OULGHABOUCH	Aitelhaj	Notre serie
Estomac	74,7	85	74,3	80	61,2	-	75
Colon et rectum	9	6,3	-	8,9	8,2	-	12.5
foie	-	-	-	-	-	8	12.5

## II. CLINIQUE

Tableau 07 : Comparaison de la répartition selon la clinique avec la littérature

	Ernst [132]	Bezzaz [133]	OULGHABOUCH	Aitelhaj	Notre série
<b>Douleur abdominales</b>	56%	25%	55%	54%	100 %
<b>Nausées vomissements</b>	51%	50%	27%	30%	50%
<b>Troubles de transit</b>	8%	10%	12%	-	0
<b>Signes généraux</b>	44%	53%	33%	30%	50%
<b>Masse abdominale</b>	13%	6%	22%	50%	12.5%
<b>ictère</b>	-	-	6%	10%	25%
<b>Hémorragies</b>	9 %	-	22%	-	12.5%
<b>Obstruction intestinale</b>	8%	-	-	-	0
<b>Invagination</b>	-	-	8%	-	12.5%
<b>péritonite</b>	-	-	8%	-	-

-Le signe le plus communément rapporté dans toutes les séries est la douleur abdominale.

-Les nausées et vomissements accompagnent souvent les douleurs abdominales et sont rencontrés chez 30 à 60% des patients environ dans des séries anciennes, 7 à 15% des patients dans des séries plus récentes et 50% dans notre série.

-Les signes généraux ne sont pas constants, notés dans notre série à 50%.

-Une masse abdominale est palpée dans 12.5% des cas

-Les résultats cliniques de notre série rejoignent ceux de la littérature.

### III. paraclinique

#### A. Les aspects endoscopiques

La fibroscopie digestive est la première étape dans le diagnostic positif du lymphome digestif. Elle permet une visualisation directe des lésions (aspects macroscopiques), permet la réalisation de biopsies guidées et garde également un rôle dans la surveillance de la réponse au traitement.

##### 1. Estomac

L'aspect endoscopique dans l'estomac réalise plus typiquement une ou plusieurs ulcérations, une Lésion polypoïde irrégulière, un épaissement des plis, parfois des érosions, voire un simple érythème « Forme pseudogastrique » [63].

Notre série se caractérise par la fréquence de la forme ulcéro-bourgeonnante et à gros plis .

##### 2. colo-rectum :

Au niveau du colon , les LNH peuvent se présenter sous forme d'une sténose ulcérée ou non, de polypose multiple, de petits nodules ou d'une masse exophytique plus ou moins obstructive [62,63]

Dans notre série, le lymphome iléo-colique retrouvé a été opéré

Tableau 08 : Comparaison des aspects endoscopiques gastriques avec la littérature

Aspect endoscopique	MAOUNI [134] %	HOUDAIBI %	OULGHABOUCH %	Notre série %
Forme ulcéro-bourgeonnante	33,5	38	30	33.3
Forme ulcéreuse	22,5	31	26	16.7
Forme ulcéro-végétante	22	14	15	16.7
Forme gros plis	12	17	30	33.3

## IV. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

### A. Répartition selon le phénotype :

Les LNH de phénotype B prédominent nettement 90% et les LNH de phénotype T sont plus rares (10%) [11].

Les lymphomes T digestif sont connus depuis peu, et la plupart des données disponibles de la littérature le sont sous forme de cas cliniques isolés.

Dans notre série, tous les LNH étaient de phénotype B.

Les LNH B diffus à grandes cellules sont les plus fréquents, suivis par le lymphome du manteau.

Dans notre étude les LNH B diffus à grandes cellules viennent au premier plan, ce qui est concordant avec les données de la littérature.

Tableau 09 : Comparaison de la répartition selon le phénotype avec la littérature

	KOCH %	NAKAMURA %	Zeggai [135] %	Shotaro [136] %	OULGHABOUC %	Notre Série%	
<b>LMNH B à grandes cellules</b>	59	27,6	33.3	22	63	<b>87.5</b>	
<b>LMNH de la zone marginale</b>	<b>total</b>	<b>38</b>	<b>59,6</b>	<b>51</b>	<b>52</b>	<b>28,6</b>	
	-haut grade	-14	-8.5	-13.3	-17	-1.6	<b>0</b>
	-bas grade	-24	-51.1	-37.7	-35	-27	
<b>lymphome de burkitt</b>	5	-	<b>9</b>	-	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>lymphome de manteau</b>	1	<b>10</b>	-	<b>3.5</b>	<b>2</b>	<b>12.5</b>	
<b>lymphome folliculaire</b>	0.5	<b>4</b>	-	-	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>LYMPHOME T</b>	1.5	4,3	2.2	9	<b>0</b>	<b>0</b>	

## B. Répartition du phénotype selon la localisation :

Les lymphomes B diffus à grandes cellules sont les plus fréquents au niveau de l'intestin grêle et au niveau du foie , tandis que les lymphomes de la zone marginale du MALT prédominent au niveau gastrique discordant avec notre étude.

	Shotaro [102]	estomac		Colon-rectum			Notre série
		OULGHABOUCH	Notre série	Koniaris et al.	S.Cai et al.	OULGHABOUCH	
LMNH à grandes cellules B	38 %	66,7%		0	48,8%	75%	87.5%
LMNH de la zone marginale	50 %	30%		15%	11.6%	0	0
lymphome de burkitt	0,3 %	0		15%	4.6%	0	0
lymphome de manteau	0	0		1%	9.3%	25%	12.5%
lymphome folliculaire	6%	0		1%	16,3 %	0	0
LYMPHOME T	6%	0		10%	9.3%	0	0

## C. Recherche de l'HP

La prévalence de l'HP dans les lymphomes gastriques est de 80 à 95 %, alors qu'elle n'est que de 40 à 50 % dans la population générale [103].

Au Maroc il n'existe pas d'études épidémiologiques évaluant la prévalence de cette infection.

Le statut HP positif est défini dans la littérature comme une histologie positive ou une sérologie positive.

Dans notre série, la recherche de l'HP a été réalisée seulement chez 25 % des cas et a été positive. C'est un chiffre est diminué par rapport à la littérature.

Tableau 10 : Comparaison avec les résultats de la littérature

	NAKAMURA	Bellil [137]	OULGHABOUCH	Notre série
Statut HP positif	76.6%	68.62%	33%	25%

## V. CLASSIFICATION SELON L'EXTENTION

Nous notons une nette prédominance des formes disséminées (???) par rapport aux formes localisées (???) contrairement à la littérature, ceci est peut être dû au retard de consultation.

Tableau 11 : Comparaison de la répartition selon la stadification avec la littérature

	koch	Nakamura	Bellil	Zeggai	Notre serie
I E	70.8	76.6%	43.13 %	46,7%	33.3%
II E			23.53%	20%	16.6%
III E	29.2	23.4%	13.72%	0	0%
IV E			19.6%.	0	16.6%
indéterminé	0	0	0	33,3%	0

## **VI. TRAITEMENT ET EVOLUTION**

La stratégie thérapeutique des LPTD ne fait pas toujours l'objet d'un consensus. En effet, bien souvent, les résultats thérapeutiques ne sont pas comparables, les facteurs pronostics qui guident les traitements n'étant pas toujours évalués.

### **A. Lymphomes de la zone marginale du MALT:**

Dans notre série, les lymphomes de la zone marginale du MALT constituent 0 % des lymphomes gastriques.

Wotherspoon et al. ont montré les premiers dans une étude pilote incluant six patients qu'il était possible d'obtenir pour cinq de ces patients une régression du lymphome du MALT de faible grade de malignité 22 mois après l'éradication de l'HP.

De nombreuses études ont, depuis, permis d'évaluer à 70–80 % la possibilité de régression tumorale, avec des extrêmes de 50 à 100 %. La variabilité des résultats obtenus entre les différentes études tient surtout à l'hétérogénéité des patients étudiés et des différences quant à l'extension locorégionale du lymphome [89].

Tableau 12: Récapitulatif des principales études menées de 1993 à 2002 évaluant l'impact de l'éradication de H.pylori sur la régression du lymphome gastrique du MALT de bas grade de malignité [89].

Auteur	Année	Nombre de patients	% de rémission
Wotherspoon	1993	6	83
Bayerdorffer	1995	33	69
Fischbach	1996	15	93
Pinotti	1997	45	68
Nobre-Leitao	1998	17	100
Steinbach	1999	28	50
Fischbach	2000	36	89
Ruskone-Fourmestiaux	2001	43	56
De Jong	2001	23	56
Dis-Lois Palomares	2002	14	71
Liu	2002	111	43
Données cumulées	1993-2002	371	71

Plus récemment, Ruskone-Fourmestiaux et al. avaient démontré que la présence de la t(11;18) dans les cellules tumorales conférait une certaine résistance de ces lymphomes à l'éradication de l'HP. Actuellement, la recherche de cette translocation n'est toutefois pas encore appliquée en routine [138].

Pour les localisations gastriques, cinq études de la littérature rapportent une survie globale liée au lymphome et sans rechute à 5 ans proche ou égale à 100 % après résection chirurgicale complète du lymphome (moyenne de suivi de 4 à 8 ans)[83,94,95,132].

Néanmoins, deux équipes ont évalué pour les lymphomes gastriques localisés de faible malignité une monochimiothérapie au long cours (agents alkylants le plus souvent) et rapportent des rémissions initiales allant de 34 à 75 % [97].

Dans trois séries courtes (moins de 20 patients), mais avec un recul déjà important pour l'une d'entre elles (50 mois de médiane), il a été rapporté 100 % de guérison sans rechute après de faibles doses de radiothérapie [98].

## **B. Lymphomes B diffus à grandes cellules**

La chimiothérapie est le traitement de référence pour ces formes chimio sensibles. Elle est systématique en première ligne s'il s'agit de tumeurs disséminées ou d'extension locorégionale importante, et ce d'autant plus que les LDH sont élevées (situation en fait exceptionnelle pour les LPTD: 2 % dans la série prospective duGELD).

Dans notre série la chimiothérapie a été réalisé pour tous nos cas ( 100 %)

**Tableau 13:** Résultats thérapeutiques de la littérature [130]

Auteurs	Nombre de patients	stades	Traitement		Chimio	Nbr de patient en RC+
			chir	Rxt		
FLEMING	17	I E-IIIE				
	3		X			0
	10		X	X		4
	4		X		X	1
ROSEN	44	I E-IIIE				
			X			66
			X	X		79
WEINGRAD	30	I E				
	15		X			13
	4			X		3
	11		X	X		9
	20	IIIE				
	9		X			5
	11		X	X		9
	17	II2E				
	2		X			0
	5			X		0
GOSPODAROWICZ	74	I E-IIIE	X	X		48
SHIU	20	I E				
	4		X			3
	12		X	X		6
	3	IIIE	X		X	3
	1		X	X	X	1
	3					
	1		X			1
	2		X	X		2
	2			X	X (CHOP)	0
SHERIDAN	18	I E-IIIE	X		X (CVP-CHOP)	17
SHEPERD	17	I E-IIIE	X		X (CHOP-COPP)	14
ROSSINI	14	I E-IIIE	X		X (CVP-CHOP)	11
MAOR	25	I E				
	9		X			6
	6		X	X		4
	4		X		X (CHOP-bléo)	4

### C. lymphome du foie

Le pronostic des LPF de phénotype B de présentation nodulaire est bon (la grande majorité des cas), répondant aux chimiothérapies systémiques à base d'anthracyclines, avec des survies globales à 2 et 5 ans supérieures à 80 % [139].

Dans autre littérature, Le lymphome primitif de foie est une maladie agressive avec un pronostic global mauvais et la survie globale médiane de ces patients a été estimée à environ 33 mois

Dans notre série, la survie à 24 mois a été estimée à 100%

Tableau13 : Traitement et survie de 72 patients atteints de lymphome primitif du foie d'après AVLONITIS VS, LINOS D.

Traitement	Nombre De cas	Médiane de survie (mois)	Moyenne
Chirurgie seule	8	0-120	29
Chirurgie+chimiothérapie	14	10-123,6	20,7
Chirurgie+chimio+radiothérapie	1	61	61
Chimiothérapie+radiothérapie	8	3-42	12,5
Chimiothérapie seule	40	0,2-88	14
Radiothérapie seule	1	3	3
Total	72	0-123,6	15,3



# CONCLUSION

## VII. Conclusion

Les Lymphomes digestifs sont des tumeurs rares, la plupart des séries publiées sont rétrospectives, inhomogènes et concernent un faible nombre des malades, ne permettant pas d'études comparatives.

La localisation gastrique est la plus fréquente suivie par l'intestin grêle et le colon. La localisation œsophagienne et hépatique est très inhabituelle.

La gastrite chronique secondaire à *Helicobacter pylori* est considérée comme un facteur prédisposant au lymphome de MALT.

Les Lymphomes digestifs ont une symptomatologie peu évocatrice, surtout marquée par la douleur abdominale. Leurs complications ne sont pas spécifiques représentées essentiellement par les hémorragies. Ainsi leur diagnostic, souvent tardif, est rarement évoqué sur la clinique.

Le diagnostic et la classification des LNH sont basés sur les prélèvements biopsiques, avec examen anatomopathologique, des localisations digestives.

L'étude immunohistochimique est de plus en plus souvent indispensable pour affirmer le diagnostic de lymphome et pour le classer.

Nul doute que les études en cours de cytogénétique, de biologie moléculaire, contribueront à une meilleure compréhension de leur mécanisme de survenue et ouvriront la voie à de nouveaux progrès thérapeutiques.

La découverte du rôle de *H. pylori* dans les lymphomes gastriques a transformé leur prise en charge et permis de nouvelles hypothèses étiopathogéniques.

Il n'existe pas à l'heure actuelle, dans les LPTD de faible malignité, en particulier gastriques, d'expérience suffisante pour recommander la chimiothérapie, tandis qu'elle est le traitement de référence des LPTD de haute malignité.

Les anticorps anti-CD20 (rituximab) ont révolutionné la prise en charge des lymphomes en général et des lymphomes digestifs en particulier, notamment en association avec la chimiothérapie classique pour les lymphomes à grandes cellules mais également pour les lymphomes à petites cellules d'évolution péjorative.

La radio-immunothérapie par anticorps anti-CD20 radio-actifs est en cours d'évaluation et pourrait améliorer la réponse thérapeutique, Le pronostic reste sombre.



# RESUME

# RESUME

**Titre : LYMPHOME DIGESTIF PRIMITIF**

**Auteur : KAWTAR AHCHARI**

**Mots clés :** lymphome malin non hodgkinien – digestif – MALT– H.Pylori –localisation gastrique–endoscopie –biopsie–immunohistochimie –Eradication de l'H.Pylori

**Rapporteur : Professeur CHOHO ABDELKRIM**

## INTRODUCTION :

Les lymphomes digestifs primitifs sont rares, cependant ils constituent l'atteinte la plus fréquente des lymphomes malins non hodgkiniens extraganglionnaires.

Le but de ce travail est d'établir une étude descriptive des lymphomes digestifs primitifs, en mettant le point sur les différents aspects épidémiologiques, les caractéristiques cliniques, paracliniques, histologiques, évolutives, thérapeutiques et pronostiques, en insistant sur les difficultés diagnostiques posées par ces tumeurs notamment à la phase initiale de leur développement.

## MATERIRLS ET METHODES :

Ce travail est une étude rétrospective de 8 cas de lymphomes digestifs primitifs colligés au service au service de chirurgie viscérale à l'hôpital militaire Molay Ismail de Meknès.

Elle s'étale sur une période de 6 ans, allant de Janvier 2013 à Décembre 2018.

## RESULTATS :

L'âge moyen de nos patients est de 54.4 ans avec une prédominance masculine (sexe ratio : 3).

La localisation gastrique est la plus fréquente (75%), suivie par le colon (12.5%). La localisation hépatique est très inhabituelle elle est notée dans notre série dans 1 cas (12.5%).

33.2% de nos patients ont consulté à un stade avancé (>IIIE) et 33.3% à un stade précoce (<IIIE)

Le diagnostic a été posé sur 6 biopsies perendoscopiques (75%), 2 pièces de résection chirurgicale (25%)

Tous les lymphomes étaient de phénotype B. Les lymphomes diffus à grandes cellules sont retrouvés dans 87.5% des cas, suivis par les lymphomes du manteau à 12.5% des cas.

Les modalités thérapeutiques préconisées sont :

- L'éradication de l'Hélicobacter pylori chez 6 patients.
- La chirurgie chez 2 patients (25%).
- La chimiothérapie chez 8 patients, dans 2 cas en association avec la chirurgie et dans 6 cas en association avec le Rituximab.

Nous avons noté une évolution favorable dans 2 cas (25%), 1 est en cours de traitement. 3 cas de rechute ont été notés (37.5%), 2 patients ont été perdus de vue.

## **CONCLUSION :**

Les progrès réalisés dans la connaissance des lymphomes digestifs ont permis d'améliorer la prise en charge des patients, si bien que les formes chirurgicales sont devenues de plus en plus rares, ces formes sont principalement représentées par l'hémorragie digestive , la sténose gastrique , la perforation et l'invagination.

Les anticorps anti-CD20 (rituximab) ont révolutionné la prise en charge des lymphomes en général et des lymphomes digestifs en particulier, notamment en

association avec la chimiothérapie classique pour les lymphomes à grandes cellules mais également pour les lymphomes à petites cellules d'évolution péjorative.

La radio-immunothérapie par anticorps anti-CD20 radio-actifs est en cours d'évaluation et pourrait améliorer la réponse thérapeutique ,Le pronostic reste sombre.

# **ABSTRACT**

**TITLE:** Primary digestive lymphoma

**AUTHOR:** KAWTAR AHCHARI.

**KEYWORDS:** Non-Hodgkin's malignant lymphoma – digestive – MALT- H. Pylori – gastric localization – endoscopy – biopsy – immunohistochemistry – H. Pylori eradication

## **INTRODUCTION :**

Primary digestive lymphoma , although rare, is the most common site for extranodal non Hodgkin's lymphoma.

The aim of this study is doing a descriptive study of PDL and ighlighting the different epidemiological aspects, clinical, paraclinical, histological, evolutionary, therapeutic and prognostic characteristics, emphasizing the diagnostic difficulties posed by these tumours, particularly in the initial phase of their development.

## **MATERIEL AND METHOD:**

It is a retrospective study conducted in the department of visceral surgery at hospital Molay Ismail in meknes, between January 2013 and December 2018, in a group of 8 patients with primary digestive lymphoma.

## **RESULTS:**

The mean age of the patients was 54.4 years with a slight male predominance (sex ratio 3).

The stomach is predominantly involved (75%) followed the colon (12.5%). Primary hepatic lymphoma is unusual, seen in 1 case (12.5%).

The diagnosis was confirmed using 6 endoscopic biopsies (75%), 2 surgical resected sections (25%) .

A total of cases was phenotype B. the most common histologic subtype was diffuse large B–cell lymphoma (87.5%), followed by mantle lymphoma (12.5%).

Modality of treatment was:

- treatment against helicobacter pylori in 6 cases –surgery in 2 cases (25%)
- chemotherapy in all cases, associated to surgery in 2 cases and to Rituximab in 6 cases

The post–treatment evolution was favourable in 2 cases (25%). 3 patients have a relapse (37.5%). 1 is being processed and 2 patients were lost to follow–up.

## CONCLUSION:

Progress in the knowledge of gastric lymphomas has improved patient's care, despite the fact that surgical forms have become increasingly rare, these forms are mainly represented by digestive haemorrhage, stenosis gastric , perforation and intussusception.

Anti–CD20 antibodies (rituximab) have revolutionized the management of lymphomas in general and digestive lymphomas in particular, including association with conventional chemotherapy for large cell lymphomas but also for small cell lymphomas with pejorative evolution.

Radioimmunotherapy with radio–active CD20 antibodies is currently being evaluated and could improve therapeutic response.

## ملخص

### الأهداف

اللمفاويات الهضمية البدائية نادرة، بينما تشكل الإصابة الأكثر انتشارا في اللمفاويات الغير هودجكينية الخارج عقدية. الهدف من هذا العمل هو القيام بدراسة تحليلية لهذه الأورام عن طريق إبراز المظاهر النسيجية والكيمياء السيتولوجية المناعية.

### المواد و الطرق

قمنا في هذا العمل بدراسة استعدائية لتسعة و أربعين حالة لمفاوية هضمية بدائية، التي تم تلقيها بمصلحة جراحة الأمعاء بمستشفى مولاي اسماعيل بمدينة مكناس خلال ستة أعوام (2013- 2018).

### النتائج

متوسط العمر هو 54.4 سنة مع غالبية لدى جنس الذكور (نسبة الجنس 3).  
التمركز المعدي هو الأكثر انتشارا (75٪)، يليه المعى الغليظ (12.5٪)، التمرکز في الكبد ليس اعتياديا، تم تسجيل حالة واحدة (12.5٪).

33.2٪ من مرضانا استشاروا الطبيب في مرحلة متقدمة (<E2II) و 33.3٪ استشاروا في مرحلة مبكرة (>E1II).  
تأكد التشخيص بدراسة: 6 عينة مأخوذة أثناء التنظير (75٪) قطعتين جراحيتين (25٪).  
كل اللمفاويات كانت من النمط الظاهري ب. سجلت اللمفاويات المنتشرة ذات الخلايا الكبيرة في 87.5٪ من الحالات، متبوعة بلمفاويات الكساء في حالة واحدة (12.5٪).

طرق العلاج المتخذة هي:

- استئصال البكتيريا اللولبية عند 6 مرضى.
- الجراحة لدى مريضين.
- العلاج الكيميائي عند 8 مريضا، منهم: 2 مرضى لجنوا للجراحة مع العلاج الكيميائي، و 6 مرضى لجنوا لإضافة الريتوكسيماب.

سجلنا تجاوب حالتين مع العلاج (25٪)، و حالة واحدة لا زالت قيد العلاج. ثلاث حالات انتكاس (٪)، حالتين حالة جهل مصيرها

### خلاصة

التقدم المحرز في معرفة اللمفاويات الهضمية مكن من تحسين تطبيب المرضى



# ANNEXE

## FICHE D'EXPLOITATION

<p>1/ Identité :  N° DOSSIER : .....  DATE  D'ENTREE:.....  Nom et prénom :.....  Age :.....ans  Sexe : <input type="checkbox"/> masculin  <input type="checkbox"/> féminin  Milieu : <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> R  Province  ..... Tel  .....</p>	<p>5/ Fibroscopie : Siège :  Aspect macroscopique :  <input type="checkbox"/> Ulcéro-bourgeonnant  <input type="checkbox"/> Ulcéré  <input type="checkbox"/> Bourgeonnant  <input type="checkbox"/> Gros plis  <input type="checkbox"/> Ulcéro-végétant  <input type="checkbox"/> Autres.....  Type de prélèvement : - biopsie  - pièce op  -Anapath  <input type="checkbox"/> Lymphome non hodgkinien à grandes cellules  <input type="checkbox"/> Lymphome non hodgkinien à petites cellules  <input type="checkbox"/> présence d'Hp à l'anapath : oui/non  Aspect IHC :  <input type="checkbox"/> Lymphome du MALT  <input type="checkbox"/> Lymphome diffus à grandes cellules B  <input type="checkbox"/> Lymphome de Burkitt  <input type="checkbox"/> Lymphome du manteau  <input type="checkbox"/> Lymphome folliculaire  <input type="checkbox"/> Lymphome diffus à grandes cellules T</p>
<p>2/ Motif d'hospitalisation :  <input type="checkbox"/> Douleurs abdominales : - épigastalgies  - douleur abdominale diffuse  <input type="checkbox"/> Nausées et/ou vomissements  <input type="checkbox"/> AEG  <input type="checkbox"/> Amaigrissement  <input type="checkbox"/> Anorexie  <input type="checkbox"/> HMRG digestive : - hématémèses  - melaena  <input type="checkbox"/> La fièvre  <input type="checkbox"/> Dysphagie  <input type="checkbox"/> La sueur  <input type="checkbox"/> Trouble de transit  <input type="checkbox"/> ictère  <input type="checkbox"/> ..... Autres  .....  Evolution des signes :  &lt; ou = 1 mois  &gt;1 mois-6 mois  &gt;6 mois-1 an  &gt;1 an-2 ans  &gt;2 ans-3 ans  &gt;3 ans</p>	<p>6/ Explorations radiologiques :  TDM CTAP :  <input type="checkbox"/> Épaississement pariétal gastrique  <input type="checkbox"/> ADPs profondes  <input type="checkbox"/> Infiltration de la graisse de voisinage  <input type="checkbox"/> Processus tumoral  <input type="checkbox"/> Carcinose péritonéale  <input type="checkbox"/> Métastase  <input type="checkbox"/> Pas de Métastases  <input type="checkbox"/> Autres.....  BOM :  <input type="checkbox"/> Normale  <input type="checkbox"/> Infiltrée.  Colonoscopie avec biopsie :  <input type="checkbox"/> normale  <input type="checkbox"/> Anomalie suspecte  Echo-endoscopie :.....  Echo abdominale:.....  AUTRES EXPLORATIONS RADIOLOGIQUES :  .....</p>
<p>3/ Facteurs de risques :  <input type="checkbox"/> infection à HP  <input type="checkbox"/> ATCD d'ulcère gastrique  <input type="checkbox"/> ATCD de gastrite chronique  <input type="checkbox"/> ATCD familial tumoral  <input type="checkbox"/> Alcool  <input type="checkbox"/> Tabac  <input type="checkbox"/> VIH  <input type="checkbox"/> VHB /VHC chronique</p>	
<p>4/ Examen physique :  <input type="checkbox"/> Normal  <input type="checkbox"/> Sensibilité épigastrique  <input type="checkbox"/> Masse épigastrique /HMG  <input type="checkbox"/> Ascite  <input type="checkbox"/> ADPs périphériques  <input type="checkbox"/> Ganglion de Troisier  <input type="checkbox"/> Œdème des MI  <input type="checkbox"/> Autre :.....</p>	

<p>7/ Biologie :</p> <p><b>BILAN STANDARD :</b></p> <p><input type="checkbox"/> anémie : oui/non</p> <p><input type="checkbox"/> VS accélérée : oui/non</p> <p><input type="checkbox"/> LDH augmentée: oui/non</p> <p><input type="checkbox"/> Sérologie HIV/HVC/HVB :</p> <p><input type="checkbox"/> négative</p> <p><input type="checkbox"/> positive</p> <p><b>MARQUEURS TUMORAUX :</b></p> <p><input type="checkbox"/> ACE :</p> <p><input type="checkbox"/> élevé</p> <p><input type="checkbox"/> normal</p> <p><input type="checkbox"/> B2 globuline :</p> <p><input type="checkbox"/> élevé</p> <p><input type="checkbox"/> normal</p>	<p>/ Traitement :</p> <p>➤ Chirurgie curative :</p> <p>- cause d'abstention :.....</p> <p>- type de geste</p> <p>- Traitement éradicateur HP</p> <p><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>➤ Chimiothérapie curative :</p> <p>Chimiothérapie seule :</p> <p><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>Chimiothérapie + immunothérapie :</p> <p><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>Radio-chimiothérapie concomitante :</p> <p><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>Type de chimiothérapie :</p> <p><input type="checkbox"/> adjuvante</p> <p><input type="checkbox"/> néo-adjuvante</p> <p><input type="checkbox"/> sans chirurgie</p> <p>Protocole :.....</p> <p>Nombre de cures :.....</p> <p>Tolérance : bonne/ acceptable/ mauvaise</p> <p>➤ radio- thérapie</p> <p>- seules :</p> <p><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>-Radio-chimiothérapie :</p> <p><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>La dose :.....</p> <p>Nombre de séance :.....</p> <p>-autres : .....</p>
<p>9/ EVOLUTION :</p> <p><input type="checkbox"/> rémission complète</p> <p><input type="checkbox"/> rémission partielle</p> <p><input type="checkbox"/> stabilité lésionnelle</p> <p><input type="checkbox"/> progression tumorale</p> <p><input type="checkbox"/> non précisée</p> <p>DERNIERE CONSULTATION : .....</p> <p>Décès :</p> <p><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>Perdu de vue :</p> <p><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p>	



# **BIBLIOGRAPHIE**

[1]: Hesselmann V et al.

Computed-tomography-guided percutaneous core needle biopsies of suspected malignant lymphomas: impact of biopsy, lesion, and patients parameters on diagnostic yield Acta Radiol 2004 ; 45 (6) : 641–645

[2] :Gurney KA, Cartwright RA, Gilman EA.

Descriptive epidemiology of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a population-based registry. Br J Cancer 1999;79:1929–34

[3]: Rouvière H. Delmas A.

Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle 14ème édition, Paris.Masson, 1997.

[4] :Lahlaïdi.

Anatomie topographique digestive. p : 125–135.

[5]:JEAN MARC CHEVALIER.

Anatomie Tome I : Estomac–page 179–Médecine Sciences Flammarion.

[6] :Ulrich Welsh. Sobotta .

précis d'histologie: Cytologie histologie anatomie microscopique, chapitre : organes de la digestion. Edition médicales internationales Lavoisier, 2004, 334–346

[7]:[https://fr.wikipedia.org/wiki/Appareil\\_digestif\\_humain#/media/Fichier:Digestive\\_system\\_diagram\\_fr.svg](https://fr.wikipedia.org/wiki/Appareil_digestif_humain#/media/Fichier:Digestive_system_diagram_fr.svg)

[8]: [http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers\\_produits/fichier\\_produit\\_1438.pdf](http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_1438.pdf)

[9]: Delamarche P, Dufour M, Perlemuter L.

Anatomie, physiologie, biomécanique en staps, Système digestif, 2002, page 91.

[10]: Leloup et al.

Histopathologie du tube digestif collection d'histopathologie (Masson) 2007

[11]: SEGMENTATION HEPATIQUE .

<http://www.hepatoweb.com/anatomobase/foiefigure4.htm>.

[12]: (Maloumet al.

Atlas of Differential Diagnosis in Neoplastic Hematopathology, 2009

[13] : Lymphomes non hodgkiniens: Les organes Lymphoïdes :

URL: [www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/lymphomes-non-hodgkiniens.html](http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/lymphomes-non-hodgkiniens.html)

[14]: Les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes:

URL : <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoïdes.html>

[15]: Zahran Soumia .

Caractéristiques cliniques et épidémiologiques des lymphomes malins non hodgkiniens (à propos de 1104) Thèses, Faculté de médecine et de pharmacie de rabat, 2003

[16]: <https://www.slideshare.net/MehdiRazzok/systeme-immunitaire-2> retouché par paint

[17] : kawtar Ahchari D'après

<https://encryptedtbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQApXYak-IFkizh5mtlt4Dhp2Uz8evpW7Bt8pb6BHrczyKE3o6vQg>

[18]: Dadoune JP.

Histologie, système immunitaire. Ed Médecine Science Flammarion, 2<sup>ème</sup> édition, 2007.

[19] : <http://docplayer.fr/68157283-Bases-immunologiques-de-la-tolerance-orale.html>

[20]: Ploriquet A.

Différenciation lymphoïde B: physiologies, méthodes d'exploration et application à l'étude des proliférations B. Revue Francophone des laboratoires, 2006;379 : 21– 36.

[21]: Russano G, et al.

Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens. EMC, 2009; 1:13–20.

[22]: TRUMPER, L.H., BRITTINGER, G., DIEHL, V., and HARRIS, N.L., Non-Hodgkin's lymphoma : a history of classification and clinical observations, in Non-Hodgkin's Lymphoma, P.M. Mauch, et al., Editors. 2004: Philadelphia, U.S.A. p. 3–19

[23]: MORTON, L.M., HARTGE, P., HOLFORD, T.R., HOLLY, E.A., CHIU, B.C.H., VINEIS, P., STAGNARO, E., WILETT, E.V., FRANCESCHI, S., LA VECCHIA, C., HUGHES,

[24] Isaacson P.G., Wright D.H. , Malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue . A distinctive type of B cell lymphoma.  
Cancer, 1983, 52, 1410 –1416.

[25] Solal–Celigny P, Brousse N, Ferme C et al. LYMPHOMES :

Lymphomes non Hodgkiniens – Maladie de Hodgkin. Troisième édition  
ed. Frison–Roche; 1997.

[26] P.G ISAACSON , J.SPENCER; Malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue

[27]: Bruneaua, Danielle Canionia, Thierry Jo Molinaa, Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures : ce qui va changer dans la pratique quotidienne 2016; 127(20):2375–90.

- [28] :CHANG, E.T., EKSTROM-SMEDBY, K., HJALGRIM, H., PORWIT-MacDONALD, A., ROOS, G., GLIMELIUS, B., and ADAMI, H.-O., Family risk of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005. **97**(19): p. 1466-1474.
- [28] : EKSTROM-SMEDBY, K. et al .  
Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005. **97**(3): p. 199-209.
- [29]:Casasnovas C, Brice P, Bouabdallah R, et al.  
Randomized phase III study comparing an early PET driven treatment de-escalation to a not PET-monitored strategy in patients with advanced stages Hodgkin lymphoma: interim analysis of the AHL2011 Lysa study. *Blood* 2015;126(23):577.
- [30]: C. Doyen et al.  
Lymphomes folliculaires. *EMC-Hématologie 1* (2004) 83-105.
- [31]: Levy M et al.  
Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of MALT: predictive factors of response and outcome. *Am J Gastroenterol* 2002;97:292-7
- [32]: C. Doyen et al.  
Lymphomes folliculaires. *EMC-Hématologie 1* (2004) 83-105.
- [32]: Hamilton SR, Aaltonen LA.  
World Health Organization Classification of tumors .Pathology and genetics of tumors of the digestive system. Lyon: ARC press, 2000.
- [33]: han JK.  
Gastrointestinal lymphomas : an overview with emphasis on new findings and diagnostic problems. *Semin Diagn Pathol* 1996;13:260-96.

- [34]: Gurney KA, Cartwright RA, Gilman EA.  
Descriptive epidemiology of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a population-based registry. *Br J Cancer* 1999;79:1929-34.
- [35]: A. Lavergne-Slove, A. Ruskoné-Fourmestreaux, A. Delmer  
Lymphomes primitifs du tube digestif. *EMC-Hématologie 2* (2005) 259-275
- [36]: P. Lehours et F. Mégraud  
Infections à *Helicobacter pylori* et lymphome gastrique du MALT.  
*ANTIBIOTIQUES*, 2005 ; 7 : 97-105.
- [37]: Jean-Charles Delchier :  
Manifestations digestives de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte : de la gastrite au cancer gastrique. *Presse Med.* 2008; 37: 519-524.741
- [38]: S Vinzio et al.  
Enteropathie diffuse exsudative révélatrice d'un lymphome digestif. Poster 50.
- [39]: M. Anheim et al.  
Maladie coeliaque réfractaire et hyperéosinophilie : lymphome T digestif *Rev Med Interne* 2002 ; 23 Suppl 1.
- [40]: S Gurbuxani et J. Anastasi  
What to Do When You Suspect Gastrointestinal Lymphoma: A Pathologist's Perspective. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; 5: 417-421
- [41]: Lamia Jabri.  
Lymphomes et VIH : actualités. *Annales de pathologie* (2008) 28S, S114—S117
- [42] Flourie B et al.  
Cancers et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin *Gastroenterol clinbiol* 2003; 27: 1S104-1S111
- [43]: F. Berger et HJ. Delecluse .  
Les lymphomes des immunodéprimés. *Rev Prat* 1993 ; 4313 : 1661-4

- [44]: Kawtar Znati .  
Lymphomes de Burkitt. Expérience de l'hôpital d'enfants de Rabat. Mémoire de fin d'étude de résidanat 2006
- [45]A. Sharma et al.  
Burkitt's lymphoma of Stomach: A Case Report and Review of Literature.American Journal of Hematology 67:48-50 (2001)
- [46]S. Degeorges et al.  
Manifestations anorectales, en rapport avec un lymphome de Burkitt associé au virus Epstein Barr, chez une malade immunocompétente. Gastroenterol Clin Biol 2007; 31:442-444
- [47] MIZOROGI F et al.  
Hepatitis C Virus infection in patients with B-cell non Hodgkin's lymphoma.Intern Med 2000;39:112-7
- [48]HSIAO HH, LIU YC, HSU JF, HUANG FC, YANG SF, LIN SF.  
Lymphome primitif du foie à l'hypercalcémie:  
un rapport de cas de Kaohsiung J Med Sci 2009; 25 :141-144 [ PubMed
- [49]WU SJ, HUNG CC, CHEN CH, TIEN HF.  
Lymphome primitif des séreuses chez trois patients atteints d'hépatite chronique B chez J Clin Virol 2009; 44 :81-83. [PubMed ]
- [50] M. Pandey et al.  
Malignant lymphoma of the gastrointestinal tract. European Journal of Surgical Oncology 1999; 25: 164-167.
- [51]J.-C. Delchier.  
Les lymphomes gastro-intestinaux (en dehors du MALT). Gastroenterology Clin Biol 2003; 27: 69-76. 18

- [52] Nick Rooney, A. Dogan  
Gastrointestinal lymphoma. *Current Diagnostic Pathology* (2004) 10, 69–78.  
35\*– P. Lehours et F. Mégraud .Infections à *Helicobacter pylori* et  
lymphome gastrique du MALT.ANTIBIOTIQUES, 2005 ; 7 : 97–105.
- [53] A.Ruskone-Fourmestreaux  
Les lymphomes non hodgkiniens primitifs du tube digestif. *Encycl. Méd. Chir.*  
Gastroentérologie 90–88–A–10, hématologie 13018A10 (2001)
- [54]– Jean–Claude Rambaud  
Lymphomes gastro–intestinaux Questions au Professeur J–C  
Rambaud.  
*Gastroenterology Clin Biol* 2002; 26: 247–248.
- [55] M D. Fares et al.  
Extranodal marginal zone lymphoma of MALT involving the lungs, the  
stomach, and the colon. *Lung Cancer* (2006) 54, 427—429.
- [56] O.Moulin et al.  
Polypose duodénale révélant un lymphome du manteau. *Gastroenterology Clin*  
*Biol.* 2002; 26:1055–1056.
- [57] C.Piolat et al.  
Surgical aspects of intussusception due to lymphoma in children. *Archives de*  
*pédiatrie* 11 (2004) 40–43.
- [58] M. Kodama et al.  
Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract; initial sites and the  
promise of the rituximab plus CHOP chemotherapy. *Haematological*  
*Malignancies*, 352–353.

- [59] Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME, et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology*, 2000; 119:1191-202.
- [60] Nezha Guennoun et al.  
Localisation primitive anale et oesophagienne d'un LNH du MALT à propos d'un cas. *Gastroenterol Clin Biol*, 2006, 30
- [61] Soweid AM et Zachary PE  
Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the oesophagus. *Lancet* 1996; 348 : 268.
- [62] Gérard schmutz et al.  
Imagerie des lymphomes abdominopelviens. *EMC radiodiagnostic, appareil digestif* (2003) 33-660-B-10
- [63] P Karila-Cohen et al.  
Lymphome gastrique: corrélation anatomoradiologique. *J Radiol* 2005; 86: 295-8 (2005).
- [64] C.Smith Robert et al.  
Non-Hodgkin Lymphoma of the Gastrointestinal Tract. *Radiographics* 1992;12: 887-899.
- [65] HAIDER FS, SMITH R, KHAN S,  
primary hepatic lymphoma presenting as fulminant hepatic with hyperferrinemia:  
a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2008;2:279.
- [66] NORONHA V, SHAFI NQ, ObANDO JA, KUMMAR S.  
Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver.  
*Oncol Hematol* 2005;53:199-207

- [67] Tan PH, Cheng L, Rioux–Leclercq N et al.  
Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Surg Pathol*, 2013;  
37:1518–1531.
- [68] Chen CY, Oliner JD, Zhan Q, et al.  
Interactions between p53 and mdm2 in a mammalian cell cycle checkpoint  
pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994; 91: 2684–  
2691.
- [69] A. Ruskone–Fourmestreaux  
Les lymphomes gastriques du MALT. *La revue de médecine interne* 25 (2004)  
573–581.
- [70] J. Diebolda et al.  
Hémopathies malignes : Définition et différentes variétés selon la classification  
de l’OMS 2001. *Revue francophone des laboratoires* Janvier 2008–N°398
- [71] Hala M.T et al.  
Interobserver variation in the histopathological assessment of malt/malt  
lymphoma: towards a consensus. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 34  
(2005) 6 – 16.
- [72] P. Neumeister et al.  
Gastrointestinal Mucosa–Associated Lymphoid Tissue  
Lymphomas.  
*Gastroenterology* 1997; 112: 1871–1875 Vol. 112, No. 6.
- [73] Su Kyung An et al.  
Gastric Mucosa–associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Spectrum of Findings  
at Double– Contrast Gastrointestinal Examination with Pathologic Correlation.  
*RadioGraphics* 2001; 21:1491–1504 Volume 21, Number 6.

- [74] C. Bastard.  
Cytogénétique des lymphomes malins et du myélome multiple. *Pathologie Biologie* 51 (2003) 375–381
- [75] A. de Mascarel.  
Pièges en pathologie lymphoïde du tube digestif. *Carrefour pathologie* 2005.
- [76] A.Ruskone–Fourmestaux et A.Delmer  
Multiple Lymphomatous Polyposis of the Gastrointestinal Tract: Prospective clinicopathologic Study of 31 Cases. *Gastroenterology* 1997; 112:7–16
- [77] J.E. Romaguera et al.  
Frequency of Gastrointestinal Involvement and Its Clinical Significance in Mantle Cell Lymphoma. *Cancer* 2003; 97:586–91.
- [78] C. Doyen et al.  
Lymphomes folliculaires. *EMC–Hématologie* 1 (2004) 83–105.
- [79] Leonidas G Koniaris et al.  
Management of Gastrointestinal Lymphoma. *COLLECTIVE REVIEW* Vol. 197, No. 1, July 2003.
- [80] A.Ruskone–Fourmestaux, A.Lavergne–Slove, A.Delmer :  
Les lymphomes gastro–intestinaux. *Gastroenterology Clin Biol* 2002; 26:233–241. 5
- [81] G.Gaidano et al.  
Frequent mutation of bcl–6 proto–oncogene in high grade, but not low grade, MALT lymphomas of the gastrointestinal tract. *Haematologica* (1999); 84: 582–588.
- [82] Ch.Cellier et al.  
Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy associated T–cell lymphoma. *THE LANCET*, Vol 356, July 15, 2000; 356: 203–208.

- [83] N.Sueoka et al.  
Genotype Configuration in a Case of Primary Gastric Lymphoma with T-cell Phenotype. *Cancer Genet Cytogenet* 101:103–108 (1998).
- [84] A. Lavergne–Slove, A. Ruskoné–Fourmestraux, A. Delmer  
Lymphomes primitifs du tube digestif. *EMC–Hématologie 2* (2005) 259–275
- [85] Dunn B et al.  
Helicobacter pylori. *Clinical Microbiology Reviews* 1997; 10: 720–741 36\*–  
Bigard MA.  
Hélicobacter pylori : de l'épidémiologie au diagnostic. *Communications partenaires santé*. 1996
- [86] Zhongxing Liao et al.  
MALT lymphoma with initial supradiaphragmatic presentation: natural history and patterns of disease progression. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 48, No. 2, pp. 399–403, 2000
- [87] Delmotte S.  
Lymphomas endoscopic appearances. *Acta Endoscopica*  
1998;28:488–93.
- [88] Zullo A, Hassan C, Ridola L, et al.  
Gastric MALT lymphoma: old  
and new insights. *Ann Gastroenterol* 2014;27:27–33.
- [89] Ohkubo Y, Saito Y, Ushijima H, Onishi M, Kazumoto T, Saitoh JI, et al.  
Radio–therapy for localized gastric mucosa–associated lymphoid tissue lymphoma: long–term outcomes over 10 years. *J Radiat Res* 2017;58:537–42.
- [90] Nam TK, Ahn JS, Choi YD, Jeong JU, Kim YH, Yoon MS, et al. The role of radiotherapy in the treatment of gastric mucosa–associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer Res Treat* 2014;46:33–40.

- [91] [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter\\_fiche\\_pertinence\\_traitement.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf)
- [92] Tonya L. Adams et al.  
Endoscopic features of mantle cell lymphoma involving the gastrointestinal tract. *Gastrointestinal Endoscopy* (Vol 53 N°5. 2001)
- [93] J. Farrier et al.  
Intestinal Lymphoma Causing Intussusception in HIV\_ Patient: A Rare Presentation. *CURRENT SURGERY*, Volume 61/Number 4, July/August 2004 386-389.
- [94] Steven Cai et al.  
The role of surgical intervention in non-Hodgkin's lymphoma of the colon and rectum. *The American Journal of Surgery* 193 (2007) 409-412.
- [95] Wiilich et al.  
Operative and conservative management of primary gastrointestinal lymphoma: interim results of a German multicenter . *Proceedings of the 40th Annual ASTRO Meeting* 9
- [96] <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/lymphomes-non-hodgkiniens/traitements/l-immunotherapie.html/>
- [97] Jean-Charles Delchier et al.  
Chimiothérapie du lymphome du MALT. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:102-105
- [98] N. Haim et al.  
Late gastrointestinal complications in patients with histologically aggressive primary gastric lymphoma treated with doxorubicin based chemotherapy followed by radiotherapy. Poster 813.

- [99] Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Lymphomes digestifs. version 2008
- [100] Schechter NR et al.  
Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998; 16:1916-21.
- [101] C.Hennequin et J.M.Cosset  
Existe-t-il encore une place pour la radiothérapie dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens digestifs ? *Bull Cancer. Radiother*, 1996, 83 : 269-272
- [84] A. Lavergne-Slove, A. Ruskoné-Fourmestraux, A. Delmer  
Lymphomes primitifs du tube digestif. *EMC-Hématologie 2* (2005) 259-275.
- [102] Thieblemont C et al.  
Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2017
- [103] Ruskoné-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A, Delmer A.  
Synopsis: gastrointestinal lymphomas. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:233-41.
- [104] Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P.  
Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992;102:1628-38.
- [105] Fischbach W, et al.  
Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 2000;119:1191-202.

- [106]Ruskone–Fourmestraux A, Lavergne–Slove A, Delmer A. Synopsis:  
gastrointestinal lymphomas. Gastroenterol Clin Biol 1999;26:233–41.
- [107]–Koch P, del Valle F, Berdel WE, Willich NA, Reers B, Hiddemann W, et al.  
Primary gastrointestinal non–Hodgkin’s lymphoma: II. Combined surgical and  
conservative or conservativemanagement only in localized gastric lymphoma–  
results of theprospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. J Clin  
Oncol  
2001;19:3874–83.
- [108]Bertoni F, Conconi A, Capella C, et al.  
Molecular follow–up in gastric mucosa–associated lymphoid tissue  
lymphomas: early analysis of the LY03 cooperative trial. Blood 99: (2002)  
2541–4.
- [109]Fischbach W, Goebeler–Kolve ME, Dragosics B, et al.  
Longterm outcome of patients with gastric marginal zone B–cell lymphoma of  
mucosaassociated lymphoid tissue (MALT) following exclusive  
Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large(2004)
- [111] R.S. Hillman et al.  
Hématologie en pratique clinique 2007; 264–283
- [112] Potet F et al.  
Histopathologie du tube digestif collection d’histopathologie (Masson) 1987 ;  
288–289 ; 295–302
- [113] Bernard J, Lévy J.P et al.  
Hématologie collection Masson 1998 ; 217–227
- [114]P.G ISAACSON , J.SPENCER ; Malignant lymphoma of mucosaassociated  
lymphoid tissue

[115] Jelic S et al.

Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma localized to the gastric wall: no adjuvant treatment following radical surgery. *Oncology* 1994; 51:270-2.

[116] Hammel P et al. :

Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2524-9.

[117] Raderer M et al.

Chemotherapy for the treatment of patients with primary high grade gastric B-cell lymphoma of modified Ann Arbor Stages IE and IIE. *Cancer* 2000; 88:1979-85.

[118] Han-Ting Liu et al.

Chemotherapy Alone Versus Surgery Followed by Chemotherapy for Stage I/IIE Large-Cell Lymphoma of the Stomach. *American Journal of Hematology* 64:175-179 (2000)

[119] Tsang RW et al.

Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1258-64.

[120] H. Ben Salah et al.

Intérêt de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes gastriques agressifs localisés. *Cancer Radiothérapie, Volume 13 (Issue 1)*. January 2009 ; 11-16

[121] W. Boeck et al.

FDG-PET in staging primary gastrointestinal. *Gastroenterology* Vol. 114, No. 4 (G231)

- [122] C.Beiyun et al.  
Molecular Analysis of Gastric Washings in the Diagnosis and Monitoring of Gastric Lymphomas. *Human Pathology* Volume 35, No. 5 (May 2004) 582-586
- [123] G.Luigi Adani et al.  
The Role of Cytomegalovirus in Inflammatory Bowel Disease and Gastrointestinal Lymphoma. *Gastroenterology* 2002; 123:390-395.
- [124]Gurney KA, Cartwright RA, Gilman EA. Descriptive epidemiology of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a population-based registry. *Br. J Cancer* 1999;79:1929-34.
- [125] Registre des cancers de la région du grand Casablanca : année 2004 ; édition 2007
- [126]Mlle. OULGHABOUC Saadia  
These intitulée Les aspects anatomopathologiques des lymphomes digestifs (à propos de 49 cas) *Némuro* 69-09 Fes 2009
- [127] A. Landolsi  
Les lymphomes primitifs du tube digestif (LPTD) dans le centre tunisien : étude anatomoclinique et résultatstherapeutiques à propos de 153 cas2010
- [128] P.Koch et al.  
Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma: I. Anatomic and Histologic Distribution, Clinical Features, and Survival Data of 371 Patients Registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *Clin Oncol* 19:3861-3873. (2001).
- [129] S Nakamura et al.  
Chromosomal translocation t(11;18)(q21;q21) in gastrointestinal mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *J. Clin. Pathol.* 2003; 56; 36-42.

- [130] S. Houdaibi  
Les lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du tube digestif (à propos de 35cas). Thèse de médecine, Rabat, 2004, N48.
- [131] M. Ernst et al.  
Surgical therapy of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas. European Journal of Surgical Oncology 1996; 22:177-181
- [132] Palazzo L, Roseau G, Ruskone-Fourmestreaux A, et al. Endoscopic ultrasonography in the local staging of primary gastric lymphoma. Endoscopy 1993;25:502-8.
- [133] Bezzaz. A  
Apport de l'échographie dans les LMNH digestifs à propos de 115 cas. Thèse de médecine 2007 N°2324
- [134] MAOUNI  
LMNH primitifs du tube digestif Thèse de médecine, Rabat, 1997,N 57 99
- [135] S. Zeggai et al.  
Aspects épidémiologiques et histo-pronostiques des lymphomes gastro-intestinaux à Oran 2014
- [136] shotaro et al  
Etude épidémiologique du lymphome gastrique.
- [137]N.Bellil  
Lymphome gastrique du MALT : à propos d'une expérience Tunisienne 2019
- [138] Liu H et al.  
Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to Helicobacter pylori eradication therapy. Lancet 2001; 357:39-40.

[139] PAGE RD, ROMAGUERA JE, OSBORNE B, MEDEIROS L J, RODRIGUEZ J, NORTH L, et al.

Primary hepatic lymphoma:

favourable outcome after combination chemotherapy. *Cancer* 2001;92:2023-9.

[140] Amer MH, el-Akkad S.

Gastrointestinal lymphoma in adults: clinical features and

management of 300 cases. *Gastroenterology*, 1994; 106:846-858.

American Cancer Society, *Cancer facts and figures*, 2006.

[141] Amégbor K, Darré T, Padaro E, et al.

Profil histoépidémiologique des lymphomes au

Togo : à propos de 755 cas observés au CHU Tokoin de Lomé. *J Afr Cancer*, 2010;

2:235-239.

[142] Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, Neubauer A, Thiede C,

Schulz H, et al. Regression of gastric MALT lymphoma after

eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. *Gastroenterology*

1997;113:1087-90.

[143] Thiede C, Wundisch T, Alpen B, Neubauer B, Morgner A, Schmitz

M, et al. Long-term persistence of monoclonal B cells after cure of *Helicobacter pylori* infection and complete histologic remission in

gastric mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma. *J Clin*

*Oncol* 2001;19:1600-9.

- [144]Ye H, Liu H, Raderer M, Chott A, Ruskone–Fourmesttraux A, Wotherspoon A, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in Helicobacter pylori–negative gastric MALT lymphoma. *Blood* 2003;101:2547–50.
- [145]Liu H, Ye H, Ruskone–Fourmesttraux A, De Jong D, Pileri S, Thiede C, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. *Gastroenterology* 2002;122:1286–94.
- [146]Montalban C, Castrillo JM, Abaira V, Serrano M, Bellas C, Piris MA, et al. Gastric B–cell mucosa–associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of the prognostic factors in 143 patients. *Ann Oncol* 1995;6:355–62.
- [147]Hammel P, Haioun C, Chaumette MT, Gaulard P, Divine M, Reyes F, et al. Efficacy of single–agent chemotherapy in low–grade B–cell mucosa–associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol* 1995;13:2524–9.
- [148]Park HC, Park W, Hahn JS, Kim CB, Lee YC, Noh JK, et al. Low–grade MALT lymphoma of the stomach: treatment outcome with radiotherapy alone. *YonseiMed J* 2002;43:601–6.
- [149]Cunningham D, et al.  
Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B–cell non–Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14–day versus 21–day cycles. *Lancet* 2013;381(9880):1817–26.

- [150]Nanni C, Cottreau AS, Lopci E, Bodet–Milin C, Coronado M, Pro B, et al.  
Report of the 6th international workshop on PET in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2017;1–6.
- [151]Le Gouill S, Casasnovas R–O.  
Interim PET–driven strategy in de novo diffuse large B–cell lymphoma: do we trust the driver? *Blood* 2017.
- [152]Thieblemont C, et al.  
Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B–cell lymphoma treated with first–line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and pred–nisone. *J Clin Oncol* 2017 .
- [153]Martin P, Bartlett N Let al.  
A phase I, open label, multicenter trial of oral azacitidine (CC–486) plus R–CHOP in patients with high–risk, previously untreated diffuse large B–cell lymphoma, grade 3B follicular lymphoma or transformed lymphoma. *Blood* 2017;130(1):192.
- [154]Loeffler M, Kreuz M ,Haake A, et al.  
Genomic and epigenomic co–evolution in follicular lymphomas. *Leukemia*, 2014.
- [155]Hermine O et al.  
Addition of high–dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem–cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL younger): a randomised, open–label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 2016;388(10044):565–75.

[156]Zullo A, Hassan C et al.

Effects of Helicobacter pylori eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:105e10.

[157]AVLONITIS VS, LINOS D.

Primary hepatic lymphoma: a review.

Eur J Surg 1999;165:725-9.

[158]NASR BEN AMMAR C, CHAARI N, KOCHBATI L, BESBES M, MAALEJ M.

Cancer Radiother. 2006 Dec; 10(8): 595-601.

[159]M. AITELHAJ, S. LKHOUYAALI, K. ELBAKRAOUI, H. MRABTI, S. BOUTAYEB, H. ERRIHANI.

Cancer/Radiothérapie, Volume 15, Issues 6-7, October 2011, Page 636

[160]Visco C al.Rituximab,

Bendamustine and low dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: final results of a phase2 study from the Fondazione Italiana Linfomi. Lancet Haematol 2017;4(1):e15-23.

# المفاويات الهضمية البدائية ( بصدد 08 حالات )

## الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2019/07/09

من طرف

الآنسة كوثر أحشاري

المزداة في 1993/03/08 بمريرت

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات الأساسية

المفاويات الغير هودجكينية الخبيثة - هضمية - نسيج المناعة الهضمي - بكتيريا لولبية - إصابة المعدة  
تنظير داخلي - عينة تشريحية - إستئصال البكتيريا اللولبية

### اللجنة

الرئيس و المشرف	..... السيد شحو عبد الكريم أستاذ في الجراحة العامة
أعضاء	..... السيد زينون براهيم أستاذ في علم الأشعة
	..... السيد سمير حسبي أستاذ مبرز في الجراحة العامة
	..... السيد محمد سيناء أستاذ في مبرز علم التشريح المرضي
عضو مشارك	..... السيدة بنعيسة ليلي أستاذة مساعدة في علم الأشعة