



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°:

Lymphome du grêle sur maladie cœliaque

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Firdaous ZEHRAF
Née le 10 Septembre 1992 à Tanger

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Lymphome du grêle, Maladie cœliaque, Chirurgie; Chimiothérapie

Membres du Jury :

Monsieur Jalil MEDARHRI

Professeur Chirurgie Générale

Monsieur Rahal MSSROURI

Professeur Chirurgie Générale

Monsieur Ahmed JAHID

Professeur Anatomie Pathologique

Président

Rapporteur

Juge

بِسْمِ الْعَلِيِّ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ
الْعَلِيِّ
الرَّحْمَنِ
الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI 1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BENSOUA Yahia Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Pr. BENSOUA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAFFAR Noureddine Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique
Pr. CAOUI Malika Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Pr. EL AMRANI Sabah Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Pr. ESSAKALI Malika Immunologie

**Enseignant militaire*

Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

**Enseignant militaire*

Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale

**Enseignant militaire*

Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLEAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

**Enseignant militaire*

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation

**Enseignant militaire*

Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZHAR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie

**Enseignant militaire*

Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSghIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire

**Enseignant militaire*

Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

**Enseignant militaire*

Remerciements

À notre maître et président de thèse
Monsieur le Professeur Mdaghri Jalil
Professeur de Chirurgie Générale

Nous tenons à vous remercier du grand honneur
que vous nous faites en acceptant de diriger notre jury.

Nous vous sommes très reconnaissants de l'intérêt
que vous accordez à ce travail.

Nous vous témoignons notre plus profonde
gratitude et notre grand respect.

À notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Mssrouri Rahal
Professeur de Chirurgie Générale

En acceptant de me confier ce travail,
vous nous avez fait un grand honneur.

Nous vous remercions pour votre engagement, votre disponibilité
et vos efforts pour mener à bien cette thèse.

Par votre professionnalisme et votre rigueur, vous avez
su forcer une grande admiration et une profonde estime.

Veillez croire en ma profonde reconnaissance
et en mon très grand respect.

À notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Jahid A hmed
Professeur d'anatomie pathologique

Nous vous sommes particulièrement reconnaissants
de l'intérêt que vous portez à ce travail.

Nous sommes très honorés que vous soyez parmi
les membres de notre jury.

Cette distinction nous touche profondément.

Nous vous prions d'accepter, cher Professeur,
dans le cadre de ce travail l'assurance de notre
considération et de notre profond respect.



Liste des abréviations

LLISTE DES ABREVIATIONS

AV	: Atrophie villositaire
CHOP	: Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone
HDAC	: Histone désacétylase
HES	: Hématoxyline éosine safran
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LBDGC	: Lymphome B diffus à grandes cellules
LIE	: Lymphocytes intraépithéliaux
LTAE	: Lymphome T associé à une entéropathie
MC	: Maladie cœliaque
TCR	: Récepteur des cellules T
TDM	: Tomodensitométrie
TGF	: Tumor growth factor
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Anatomie descriptive du duodénum [12].	7
Figure 2: vascularisation artérielle de l'intestin grêle [12].	11
Figure 3: vascularisation veineuse de l'intestin grêle [12].	12
Figure 4: Vaisseaux et nœuds lymphatiques de l'intestin grêle [12].	13
Figure 6: a . Muqueuse intestinale normale: villosités de hauteur normale ;	17
Figure 7: coupe histologique montrant une prolifération de cellules tumorales (Hôpital Ibn Sina, Service d'anatomopathologie).	34
Figure 8 : coupe histologique montrant une prolifération de cellules tumorales positives à l'anticorps CD3 (Hôpital Ibn Sina, Service d'anatomopathologie).	35
Figure 9: image montrant la pièce opératoire.	35
Figure 10: image montrant la pièce opératoire.	39
Figure 11: HES faible puissance : LTAE dans l'intestin grêle montrant une ulcération de la muqueuse et une infiltration de lymphome de la paroi intestinale.	45
Figure 12: (HES de haute puissance) Le LTAE dans l'intestin grêle, montrant un infiltrat de lymphome diffus composé de grandes cellules pléomorphiques au cytoplasme clair. Les éosinophiles sont visibles dans le stroma	46
Figure 13: HES à faible puissance de la paroi de l'intestin grêle à une distance du lymphome EATL. La muqueuse présente une atrophie villositaire complète, une hyperplasie de la crypte et une infiltration prononcée de l'épithélium avec de petits lymphocytes, caractéristiques typiques de la maladie cœliaque.	47
Figure 14: HES à faible puissance de la paroi de l'intestin grêle à distance d'un LTAE. La muqueuse présente une ulcération superficielle avec des changements inflammatoires prononcés. Des lymphocytes intraépithéliaux atypiques (non illustrés) ont été mis en évidence dans la muqueuse adjacente. Ces caractéristiques sont typiques de la jéjunite ulcéreuse.	47
Figure 15: Image TDM abdominale axiale montrant des segments épaissis de l'intestin grêle (flèches) chez un patient atteint de LTAE [48].	61
Figure 16: Image TDM abdominale axiale montrant des ganglions lymphatiques hypertrophiés (flèches) chez un patient atteint de LTAE [48].	61
Figure 17: Image d'entéroscanner montrant un lymphome du grêle en forme < anévrysmale > : tumeur volumineuse avec une large ulcération centrale communiquant avec la lumière intestinale [47].	63
Figure 18: IRM abdominale :	64

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification de Marsh	19
Tableau 2 : Moyenne d'âge des LTAE par série.....	43
Tableau 3 : Comparaison en fonction du sexe entre les différentes études.....	43
Tableau 4 : bilan à réaliser lors de la découverte d'un lymphome intestinal	70
Tableau 5 : Exemples d'associations médicamenteuses utilisées pour le traitement du LTAE.....	75
Tableau 6 : Echelle ECOG d'activité (performance status)	84
Tableau 7: Classification d'Ann Arbor modifiée par Musshoff pour le tube digestif (Musshoff 1977) :.....	86
Tableau 7 : PARIS staging system pour les lymphomes gastro-intestinaux	87
Tableau 9 : Index pronostique international (IPI).....	89

Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	3
RAPPELS	5
A. RAPPELS ANATOMIQUES :	6
1/ Duodénum :	6
RAPPORTS DU DUODENUM :	8
□ Rapports péritonéaux :.....	8
□ Rapports viscéraux :	8
□ Vascularisation :.....	9
2/ Le jéjunum et l'iléum:	9
□ Vascularisation :	11
B. RAPPEL HISTOLOGIQUE :	14
□ Rappel sur l'histologie normale de l'intestin grêle:.....	14
□ Rappel histologique de la maladie coeliaque :	17
□ L'atrophie villositaire	18
□ L'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux	19
□ Inflammation du chorion:.....	20
PATHOLOGIE	21
1. PATHOGENIE :	22
1. PATHOGENIE de la maladie coeliaque:	22
2. PATHOGENIE DE LA SPRUE REFRACTAIRE ET DU LYMPHOME T ASSOCIE A UNE ENTEROPATHIE :	23
3. PATHOGENIE DU LYMPHOME B:	26

MATERIELS ET METHODES	27
I. MATERIELS :.....	28
1. Type d'étude :	28
2. Durée de l'étude :	28
II. MÉTHODES :.....	28
1. Collecte des données :	28
2. Revue de littérature:.....	29
OBSERVATIONS	30
I. OBSERVATION N° 1:.....	31
II. OBSERVATION N° 2 :.....	36
DISCUSSION	40
I.EPIDEMIOLOGIE :	41
1.Incidence et fréquence :	41
2.Age et sexe :.....	42
3.Localisation au niveau du tube digestif :	44
II.ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES :	45
A. Lymphome T intestinal associé à une entéropathie :	45
a. Macroscopie	45
b. Histologie:.....	45
c. IHC	48
d. Cytogénétique et biologie moléculaire	48
III.DIAGNOSTIC :	50
III.1. Diagnostic clinique :.....	50
1. Circonstances de découverte :	50
2. Signes fonctionnels :.....	50
a. Signes digestifs:.....	50
b. Signes extra digestifs :	52
3. Signes physiques :	53

III.2. Diagnostic paracliniques :.....	54
1. Biologie :.....	54
2. Bilan endoscopique :.....	55
<input type="checkbox"/> La fibroscopie œsogastroduodénale et la coloscopie.....	55
<input type="checkbox"/> Vidéo-capsule endoscopique (VCE) :.....	56
<input type="checkbox"/> Entéroscopie double ballon (EDB) :.....	57
3. Imagerie médicale :.....	58
a. Radiographie de l'abdomen sans préparation :.....	58
b. Transit du grêle :.....	58
c. L'échographie abdominale :.....	59
d. La tomodensitométrie abdominale.....	60
e. Entéroscanner:.....	62
f. L'imagerie par résonance magnétique :.....	63
g. La tomographie par émission de positrons :.....	65
IV.LE BILAN D'EXTENSION:.....	69
V. TRAITEMENT :.....	71
V.1 But du traitement :.....	71
V.2 Traitement du lymphome :.....	71
Moyens et indications :.....	71
1. La chirurgie :.....	71
a. Voies d'abord:.....	72
<input type="checkbox"/> Laparotomie:.....	72
<input type="checkbox"/> Cœlioscopie :.....	72
b. Principes:.....	72
a. Exploration de la cavité abdominale :.....	72
b. Procédures chirurgicales :.....	73
c. Types de résections] :.....	73
2. Chimiothérapie :.....	74
3. Radiothérapie :.....	76

4. Autogreffe de cellules souches périphériques :	77
5. Nouvelles pistes thérapeutiques:.....	78
V.3 Traitement symptomatique :	81
CONCLUSION	94
RESUMES	96
BIBLIOGRAPHIE	100



Introduction

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune provoquée par un peptide du gluten, la gliadine, chez des sujets génétiquement prédisposés. Le gluten est présent dans la plupart des céréales dont le blé, le seigle et l'orge et participe à la fermentation du pain, ce qui rend le régime sans gluten astreignant [1].

La maladie cœliaque traitée ou non par un régime sans gluten, peut évoluer vers des lésions malignes. Il s'agit le plus souvent de lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) de type T, de l'intestin. Ils représentent 10 à 25 % des lymphomes intestinaux primaires et affectent principalement les patients de la sixième décennie, avec une légère prédominance masculine [2].

Le lymphome T associé à une entéropathie est plus fréquent dans les régions où la prévalence de la maladie cœliaque est la plus élevée, comme l'Europe du Nord et les Pays-Bas. L'évolution de ces lymphomes T est globalement péjorative avec des rechutes fréquentes.

Nous rapportons deux cas de lymphomes malins survenus sur maladie cœliaque. Ces cas ont été colligés au service de chirurgie B du centre hospitalier universitaire Avicenne de Rabat. A travers nos observations et à la lumière des données de la littérature nous illustrons les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostics du lymphome du grêle sur maladie cœliaque.



Historique

L'association entre la malabsorption et le lymphome a été établie pour la première fois en 1855 grâce à Sir W. Gull [3]. Et ce n'est qu'en 1962 que la maladie cœliaque se révélait être la cause de cette malabsorption [4].

En 1978, la maladie se définissait comme "une histiocytose maligne de l'intestin" avec atteinte infiltrative sténosante et parfois perforante de l'intestin. Une prolifération lymphomateuse à grandes cellules pléomorphes avec atteinte ganglionnaire mésentérique est souvent retrouvée [5] [6].

En 1985, ISAACSON révélait le phénotype T de cette prolifération lymphomateuse, longtemps incluse dans le groupe des lymphomes non hodgkiniens intestinaux, sous le nom de lymphome T intestinal (avec ou sans entéropathie) de la classification Européenne-Américaine révisée des lymphomes (REAL). Son origine, à partir des lymphocytes T intra-épithéliaux de la muqueuse intestinale, fut ensuite reconnue grâce à l'immunomarquage HML1 (anticorps monoclonal), actuellement dénommé CD103, le distinguant de façon spécifique des autres lymphomes non hodgkiniens T périphériques [7].

Finalement, le LTAE ne fut clairement autonomisé que plus tard au sein de la classification de l'Organisation mondiale de la Santé des lymphomes, en 2001 sous le nom de lymphome à cellules T de type entéropathique [8], puis sous le nom de lymphome T associée à une entéropathie catégorisé en type 1 et 2 dans la version de 2008 [9]. Ces sous types ont été modifiés grâce à une meilleure compréhension, dans les révisions de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé en 2016 [10], et sont respectivement renommés :

- Lymphome T associé à une entéropathie (LTAE), c'est le type de lymphome que nous allons décrire dans notre étude;
- Lymphome T intestinal monomorphe épithéliotrope (MEITL).

Rappels

A. RAPPELS ANATOMIQUES :

L'intestin grêle est le segment du tube digestif allant du pylore au colon. Il comprend trois parties: un segment fixe (le duodénum), suivi de deux segments mobiles intrapéritonéaux (le jéjunum et l'iléon). La partie mobile de l'intestin grêle s'étend de l'angle duodéno-jéjunal (angle de Treitz) sur le bord gauche de L2 jusqu'à la jonction iléo-colique au niveau de la fosse iliaque droite. L'intestin grêle est localisé entièrement à l'étage sous mésocolique.

1/ Duodénum : [11]

Le duodénum constitue la portion initiale de l'intestin grêle et forme un cadre autour du pancréas. Il comprend quatre segments:

- **D1** : la première portion du duodénum. Elle est pratiquement horizontale, oblique en arrière et à droite et mesure cinq centimètres. Son angle terminal s'ouvrant sur D2 et se nomme « Genu Superius ».
- **D2** : c'est la portion verticale. Elle s'étend entre les flancs droits des vertèbres L1 à L3-L4 et mesure 10 cm. Elle reçoit au niveau de sa partie interne médiane, l'ampoule de Vater, abouchement des canaux biliaires et pancréatiques. L'angle de jonction avec D3, est appelé « Genu Inferius ».
- **D3** : cette partie est horizontale, croisant la ligne médiane devant L4. Elle mesure neuf centimètres et est croisée en avant par les vaisseaux mésentériques supérieurs.

- **D4** : cette dernière partie mesure six centimètres et est relativement verticale entre les flancs gauches de L4 à L2 jusqu'à l'angle duodéno-jéjunal, véritable commencement de l'intestin grêle. Cet angle de Treitz constitue la racine supérieure du mésentère.

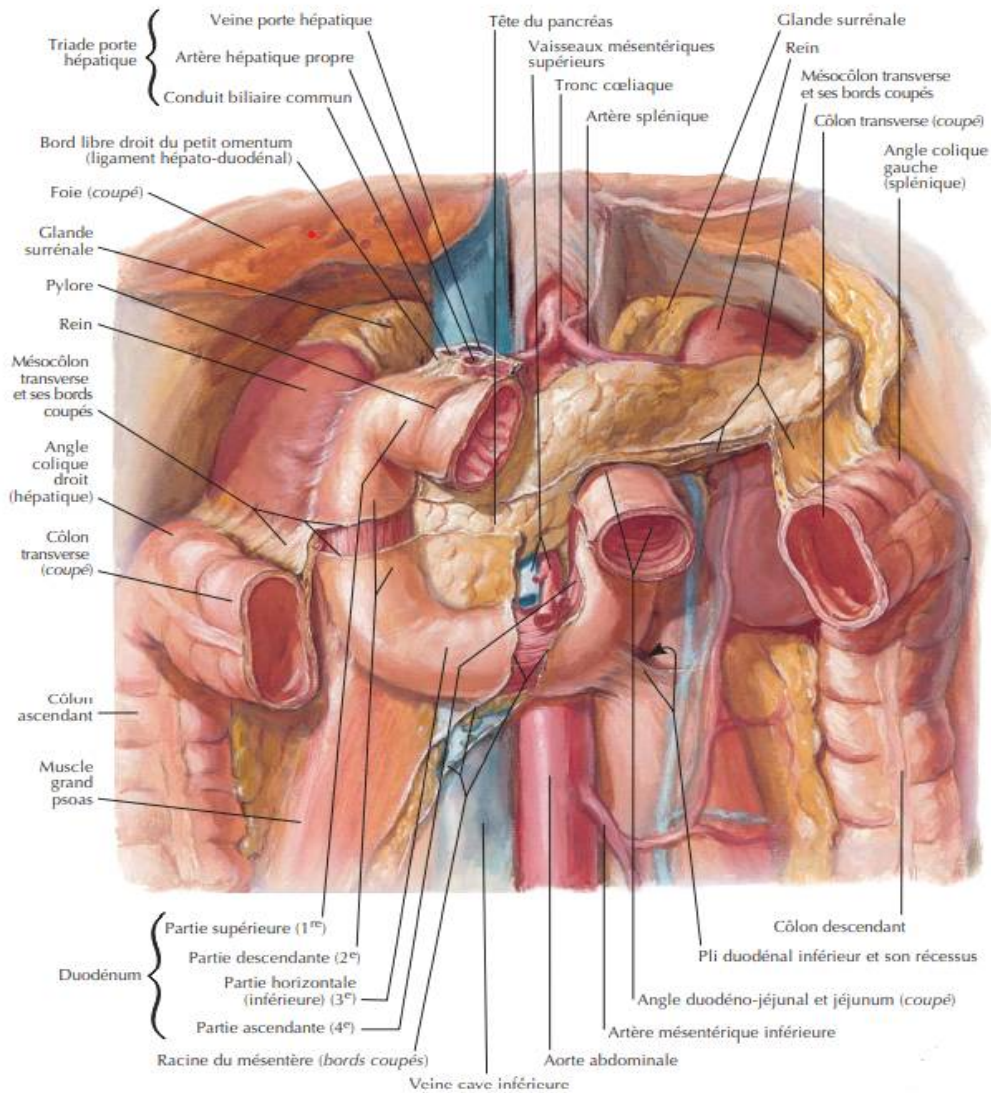


Figure 1: Anatomie descriptive du duodénum [12].

RAPPORTS DU DUODENUM :

- **Rapports péritonéaux :**

Le duodénum est fixé en arrière par le fascia de Treitz, accolement entre les péritoines viscéraux et pariétaux en arrière du bloc duodéno-pancréatique.

La face antérieure du duodénum est recouverte du péritoine pariétal postérieur définitif et croisée au niveau de D2 par la racine du mésocôlon transverse, partageant le bloc duodéno-pancréatique en une partie sus-mésocolique et une partie sous mésocolique.

- **Rapports viscéraux :**

Le duodénum et la tête du pancréas sont indissociables. Le bord du duodénum est creusé en gouttière sur D2 où vient se coller le pancréas.

Sa face antérieure : La partie supérieure répond au foie et aux voies biliaires.

La partie inférieure répond au mésocôlon et au côlon transverse. Le processus incinatus (petit pancréas) et D2 voient passer en avant, de droite à gauche, la veine mésentérique supérieure (qui formera avec la veine mésentérique inférieure et la veine splénique, le tronc porte qui est situé en arrière de l'isthme et du corps du pancréas) et l'artère mésentérique supérieure.

Sa face postérieure : le rapport principal, situé juste en arrière du corps du pancréas est la veine porte. Au-delà, les rapports se font avec la racine de l'artère mésentérique supérieure et la veine rénale gauche (qui passe dans la pince aorto-mésentérique supérieure), plus à droite avec la veine cave inférieure. Et enfin, aux deux extrémités, avec les bassinets et les hiles rénaux.

- **Vascularisation :**

- a. Artérielle :**

La vascularisation artérielle du duodénum est tributaire de l'artère gastro-duodénale et de l'artère mésentérique supérieure. Ces artères forment les deux arcades pancréaticoduodénales ventrale et dorsale qui donneront des rameaux vasculaires pour le duodénum.

- b. Veineuse:**

Cette vascularisation est le miroir de la vascularisation artérielle et se draine dans le tronc porte.

- c. Lymphatique :**

Les vaisseaux lymphatiques se drainent selon un réseau proche du réseau veineux pour gagner les ganglions et les réseaux lymphatiques hépatiques, latéro-aortique et mésentériques supérieurs.

- d. d.Innervation :**

Elle est semblable à celle de l'estomac et a une double origine, dans le sens où l'innervation sympathique est issue du plexus nerveux cœliaque et l'innervation parasympathique des nerfs pneumogastriques.

2/ Le jéjunum et l'iléum: [11]

Ils représentent la portion mobile de l'intestin grêle qui suit le duodénum après l'angle duodéno-jéjunal. Il mesure six à huit mètres entre l'angle de Treitz et la valvule iléo-caecale de Bauhin dans la fosse iliaque droite. On distingue deux parties en fonction de l'orientation de ses anses : les premières anses sont allongées horizontalement dans la portion craniale gauche, formant le jéjunum.

Les anses terminales sont groupées verticalement dans la portion caudale droite, formant l'iléon. Ces anses intestinales sont enveloppées dans du péritoine, constituant le mésentère. En arrière, entre l'angle de Treitz et l'angle iléo-caecal, sur une quinzaine de centimètres, suivant un trajet oblique en bas et à droite, s'étend la racine du mésentère, qui correspond à une zone d'apport vasculaire. Autour de ce point d'attache, l'ensemble de l'intestin grêle flotte dans l'abdomen.

Rapports :

- En avant : la plus grande partie du jéjuno-iléon est recouverte en haut par le grand épiploon. Plus en avant et directement devant les anses iléales, elle répond au péritoine pariétal, au fascia transversalis et à la paroi musculaire abdominale.
- En arrière : en plus du mésentère et du pédicule vasculaire mésentérique supérieur, on retrouve plus postérieurement l'aorte avant la bifurcation iliaque, à droite et en arrière la veine cave inférieure. Et latéralement, cheminent les uretères.
- En bas : il a des rapports avec le côlon pelvien, le rectum et les organes génito-urinaires.
- À droite : on retrouve le cæcum et le côlon ascendant, paroi latérale de l'abdomen.
- À gauche : on retrouve le côlon descendant, paroi latérale de l'abdomen.

- **Vascularisation :**

- a. **Artérielle :**

La vascularisation artérielle est assurée par les branches intestinales de l'artère mésentérique supérieure. Elle prend naissance sur la face antérieure de l'aorte abdominale en regard de L1. Elle chemine ensuite en rétro-pancréatique puis passe en avant du processus uncinatus et en avant de D3 puis passe dans le mésentère. Les collatérales qu'elle donne par son bord gauche sont destinées à la vascularisation du jéjuno-iléon, qui s'anastomosent entre elles en formant un système d'arcades (2 à 3 arcades), qui se terminent en vaisseaux droits. Ces vaisseaux se distribuent aux anses intestinales en se divisant en deux branches antérieure et postérieure.

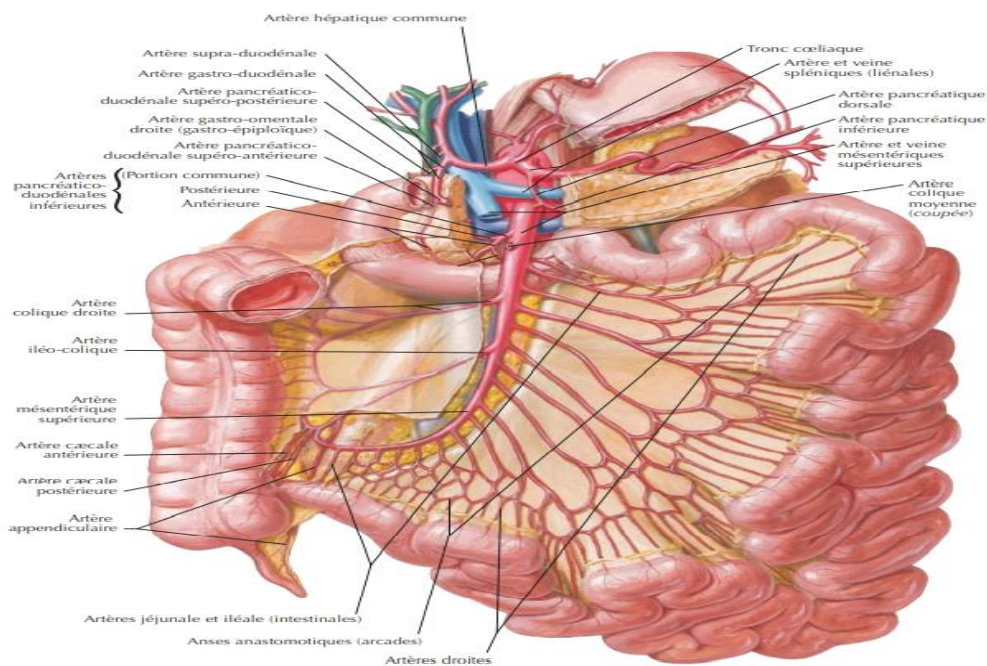


Figure 2: vascularisation artérielle de l'intestin grêle [12].

e. Veineuse :

Elles ont une disposition analogue aux artères, se drainent dans la veine mésentérique supérieure puis dans la veine porte.

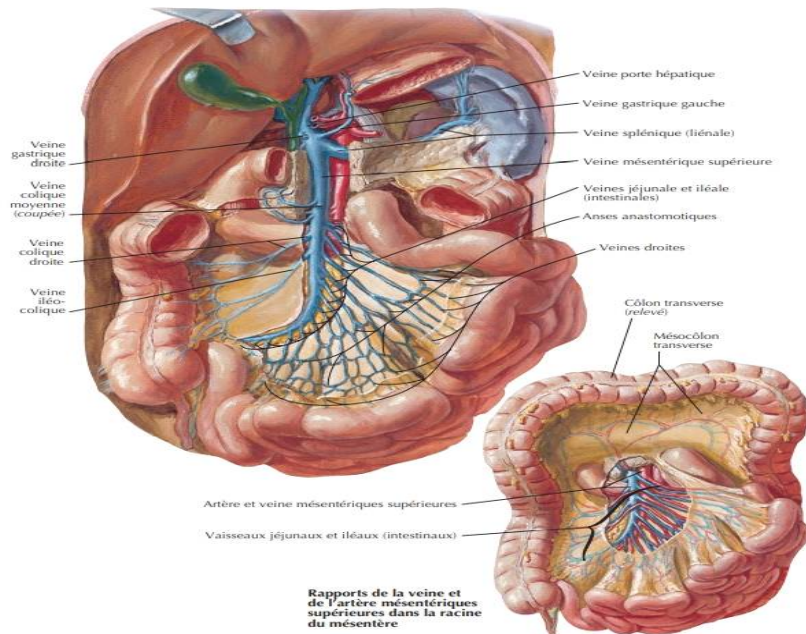


Figure 3: vascularisation veineuse de l'intestin grêle [12].

f. Lymphatique :

Elle est satellite des vaisseaux. Le drainage se fait par les ganglions juxta-intestinaux, intermédiaires et centraux. L'ensemble se dirige vers les deux troncs lymphatiques lombaires pour constituer le canal thoracique.

g. d. Innervation :

Les nerfs sont eux aussi satellites des vaisseaux et proviennent du plexus cœliaque.

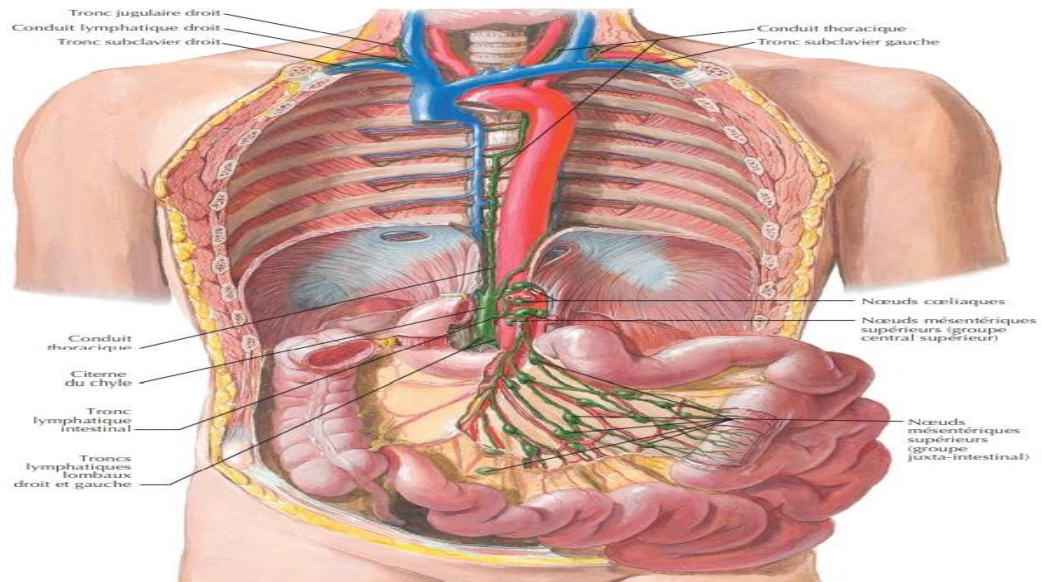


Figure 4: Vaisseaux et nœuds lymphatiques de l'intestin grêle [12].

B. RAPPEL HISTOLOGIQUE :

❖ Rappel sur l'histologie normale de l'intestin grêle [13]:

Cette partie du tube digestif a un diamètre de 45 cm pour une longueur de six mètres. Ses différentes parties anatomiques sont le duodénum (douze travers de doigt = 0,25 mètre), le jéjunum (2,5 mètres), et l'iléon (3,5 mètres). L'intestin grêle joue le rôle principal dans la fonction d'absorption grâce à l'amplification de la surface d'échange. Ce rôle est permis par différentes structures anatomiques et histologiques :

- les anses intestinales et les valvules conniventes ;
- les villosités intestinales et les microvillosités entérocytaires.

L'intestin grêle est composé, à partir de la lumière intestinale, de cinq tuniques concentriques: la muqueuse, la musculaire muqueuse, la sous muqueuse, la musculaire et la séreuse.

La muqueuse comprend deux étages : l'étage des villosités et l'étage des glandes de Lieberkühn (ou cryptes).

- L'étage des villosités comporte les villosités intestinales, expansions de la muqueuse vers la lumière, avec un axe villositaire tapissé par l'épithélium de surface.

L'épithélium de revêtement intestinal est constitué d'un épithélium prismatique simple incluant plusieurs types cellulaires. On y observe quatre types cellulaires : des entérocytes, des cellules caliciformes, des cellules neuroendocrines et au niveau de l'iléon, appartenant au système immunologique, des cellules « M ».

- L'axe des villosités comporte un tissu conjonctif lâche avec des fibres réticulées et un muscle de Brücke: expansion perpendiculaire de la musculaire muqueuse, un vaisseau lymphatique en cul de sac: le chylifère central, un réseau de capillaires sanguins en position sous épithéliale et de nombreux lymphocytes libres.

- L'étage des glandes comporte des glandes (ou cryptes) de Lieberkuhn invaginées en doigt de gant. On y observe cinq types cellulaires: des cellules caliciformes, des entérocytes, des cellules « intermédiaires », des cellules neuroendocrines et au fond des cryptes de cellules de Paneth.

- La couche lymphoïde est constituée de follicules lymphoïdes confluant sous forme de plaques ovoïdes sur une distance de quelques centimètres et dont le nombre augmente au niveau de l'iléon. Ces formations sont dénommées « plaques de Peyer » et appartiennent au système immunitaire.

La musculaire muqueuse est faite de deux couches : une circulaire interne et une longitudinale externe.

La sous muqueuse: est constituée d'un tissu conjonctif lâche. Elle forme l'axe des valvules conniventes et contient des réseaux vasculaires ainsi que le plexus nerveux de MEISSNER.

La musculuse a une disposition en deux couches de tissu musculaire lisse: une circulaire interne et une longitudinale externe et entre ces deux couches se situe le plexus nerveux d'Auerbach.

La séreuse: comporte un tissu conjonctif tapissé sur son versant externe par un épithélium simple « le mésothélium », constituant le feuillet viscéral de la séreuse péritonéale.

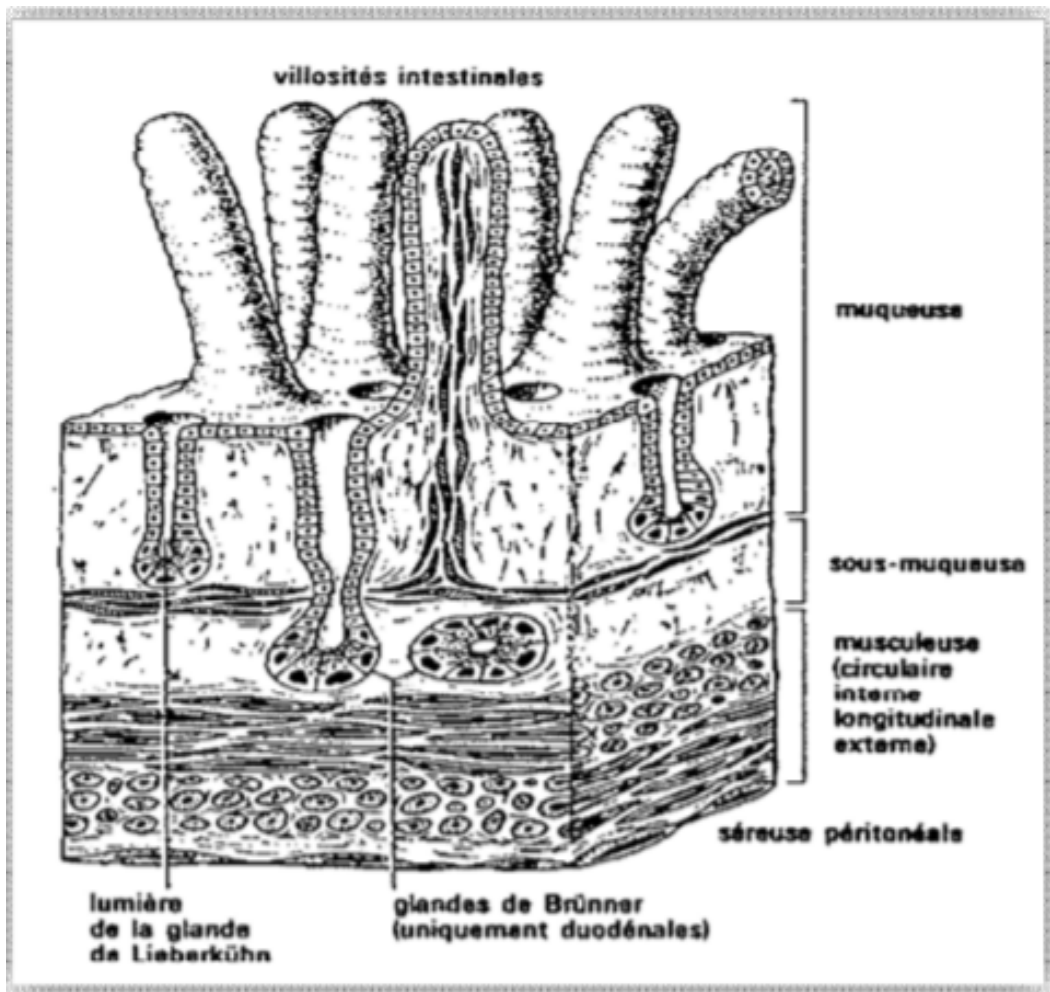


Figure 5: Schéma montrant l'histologie de la paroi intestinale [14].

❖ Rappel histologique de la maladie cœliaque :

Les critères histologiques permettant d'évoquer le diagnostic de la MC sur une biopsie intestinale associent au niveau de la muqueuse, une atrophie villositaire de degré variable et une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux (Fig.1). Ces deux signes majeurs, bien que non spécifiques, sont fortement évocateurs d'une MC et sont associés à une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la densité cellulaire du chorion [15].

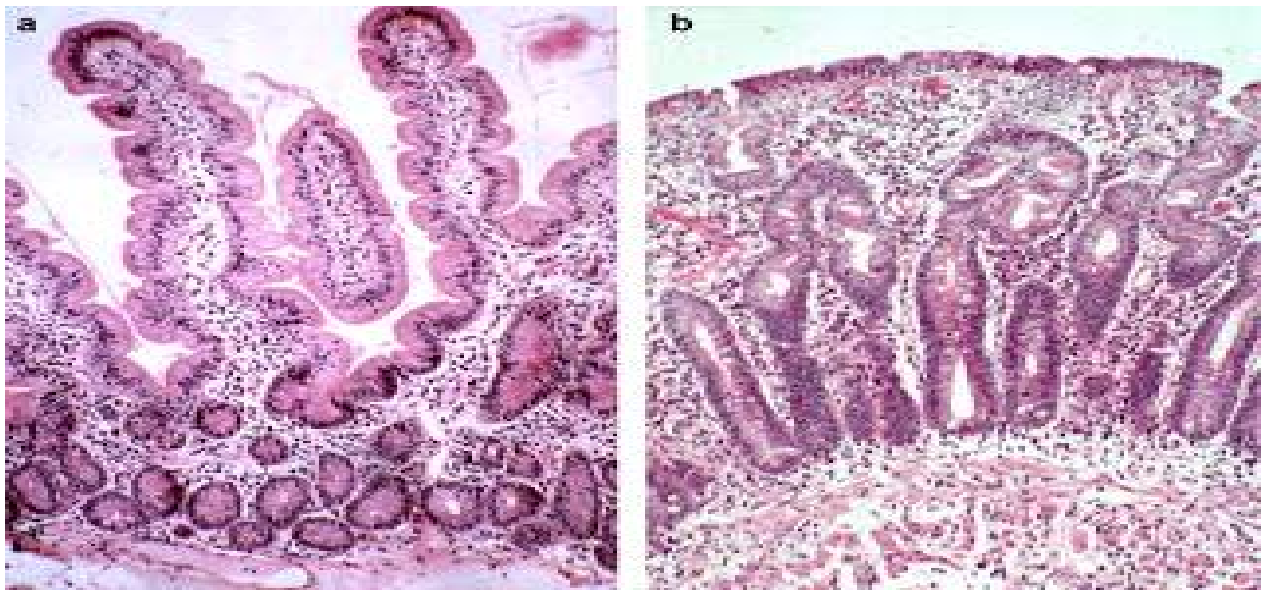


Figure 6: a . Muqueuse intestinale normale: villosités de hauteur normale ;
b.Maladie cœliaque: atrophie villositaire totale, hyperplasie des cryptes, augmentation des lymphocytes intraépithéliaux et de la cellularité du chorion [15].

➤ L'atrophie villositaire [15]:

L'appréciation de l'architecture villositaire exige une parfaite orientation des biopsies afin d'obtenir des coupes perpendiculaires à la surface et de visualiser l'axe cryptes–villosités. Une hauteur normale des villosités correspond à un rapport villosités/cryptes de deux à trois.

Plusieurs classifications ont été proposées dans la littérature. L'évaluation de l'atrophie villositaire est basée sur la mesure de la hauteur respective des villosités (V) et des cryptes (C). La classification de Marsh est la plus utilisée. Elle inclut cinq types (Tableau 1). La gradation des AV au cours de la maladie cœliaque (au moment du diagnostic ou lors du suivi), seuls les types II et III de Marsh sont couramment utilisés. En pratique, La classification que nous employons est une classification simplifiée et intermédiaire à celles présentées ci-dessous (Tableau 1).

L'atrophie villositaire est toujours associée à une hyperplasie des cryptes avec une augmentation du nombre de mitoses. Elle peut être plus ou moins étendue le long de l'intestin grêle et de degré variable au moment du diagnostic. L'AV semble bien souvent présente et plus marquée dans le duodénum que le jéjunum et est ainsi le plus souvent accessible à une endoscopie œsogastroduodénale classique. La gravité des symptômes n'est pas corrélée au degré d'atrophie villositaire. Les lésions de l'AV, bien que pathognomoniques, ne sont pas Tableau 1 : Classification utilisée pour grader les lésions de la maladie cœliaque ou d'atrophie villositaire: [15] spécifiques de la MC.

Tableau 1 : Classification de Marsh

Classification de Marsh	Classification simplifiée*
Marsh 0 : muqueuse normale	Muqueuse normale : rapport V/C
Marsh I : augmentation isolée des LIE**	>2 à 3
Marsh II : augmentation des LIE + hyperplasie des cryptes sans atrophie	AV partielle : $2 < \text{rapport V/C} > 1$ AV sub-totale : le rapport V/C < 1
Marsh IIIa : AV partielle	AV totale : disparition totale des villosités
Marsh IIIb : AV sub-totale	
Marsh IIIc : AV totale	Aspect de muqueuse plate

*la classification simplifiée ne tient compte que des lésions d'atrophie.

**LIE (> 30 lymphocytes/ 100 cellules épithéliales)

➤ **L'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux** (40 à 150 pour 100 cellules épithéliales) constitue l'un des critères histologiques majeurs et indispensables au diagnostic. Le nombre normal de LIE est en moyenne inférieur à 30% (inférieur à 30 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales). Grâce à l'expression de l'intégrine $\alpha E\beta 7$ ou du CD103, du ligand de la E-cadhérine impliquée dans la formation de la jonction serrée, les lymphocytes intra-épithéliaux adhèrent aux cellules épithéliales.

À l'état normal, les LIE représentent une population hétérogène de lymphocytes T, dont 80% sont de phénotype CD3 + CD8 + et expriment le récepteur $T\alpha\beta$ (TCR $\alpha\beta$). Les autres sous-types de LIE minoritaires sont TCR $\gamma\delta$ + CD3 + CD4- CD8- (<10%), CD7 + sCD3 ϵ -, TCR- (<5%) ou encore CD3 + CD4 + (<5%). Les LIE établissent des granules cytotoxiques (TiA1 et granzyme B).

Dans la maladie cœliaque, les lymphocytes intraépithéliaux sont augmentés dès les premiers stades avant l'apparition des lésions épithéliales (stade 1 infiltratif de la classification de Marsh).

Cette hyperplasie intéresse plusieurs sous-populations de LIE présentes à l'état normal avec une augmentation presque spécifique de la population de LIE exprimant le récepteur T $\text{TCR}\gamma\delta$ ($> 20\%$ des cellules épithéliales, $N < 10$). L'augmentation des LIE $\text{TCR}\gamma\delta$ est également représentée dans la dermatite herpétiforme, les MC asymptomatiques (MC silencieuses) chez les patients atteints de MC devenus tolérants au gluten et chez les sujets sains apparentés partageant l'haplotype HLA-DQ2. La quantification du nombre de LIE exprimant le $\text{TCR}\gamma\delta$ sur une biopsie peut être utile à réaliser pour appuyer le diagnostic de MC dans les cas difficiles sans atrophie villositaire, mais cela nécessite des biopsies congelées.

➤ **Inflammation du chorion: [16]**

Au cours de la maladie cœliaque, il y a une inflammation du chorion, qui se manifeste par une augmentation de la densité cellulaire de l'infiltrat lymphoplasmocytaire normalement présent. Les plasmocytes (principalement immunoglobuline A) sont préférentiellement localisés à la partie supérieure de la muqueuse. Les cellules T $\text{CD}3+$ sont majoritairement $\text{CD}4+$ $\text{TCR}\alpha\beta$. Une augmentation des polynucléaires éosinophiles est fréquente et des neutrophiles peuvent être observés. L'intensité de l'infiltration est en rapport avec les altérations de l'épithélium de surface.

Pathogénie

1.PATHOGENIE :

1.PATHOGENIE DE LA MALADIE CŒLIAQUE:

Le gluten et les prolamines de céréales apparentées sont les principaux facteurs déclenchants de la maladie cœliaque. Ils ne sont cependant toxiques que chez des sujets génétiquement prédisposés. Ils induisent une cascade d'événements conduisant à une atrophie villositaire et à un dérèglement immunitaire avec production d'auto-anticorps [17]. Une fois que les fragments peptidiques non digérés du blé, du seigle et de l'orge sont transportés vers la lamina propria, ils sont soumis à une désamidation par la transglutaminase tissulaire, qui convertit la glutamine en glutamate, introduisant des charges négatives [18].

Ces peptides de gliadine désamidés ont une forte affinité de liaison pour les molécules HLA- DQ2 et DQ8 et seraient présentés via des cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, lymphocytes B et cellules dendritiques) aux lymphocytes T4 du chorion. Il en résulterait une réaction inflammatoire de type Th1 avec production d'interféron gamma et d'anti-TNF alpha (tumor necrosis factor alpha inhibitors) et une réaction humorale avec production d'anticorps anti-transglutaminase, anti-gliadine et anti-endomysium [19].

Bien que les lymphocytes T CD4+ spécifiques du gluten jouent un rôle effecteur central dans la maladie cœliaque, ils ne sont cependant pas suffisants pour produire des lésions épithéliales caractéristiques et une atrophie des villosités. Les signaux de l'immunité innée sont initiés par les lymphocytes intra-épithéliaux qui jouent un rôle primordial. Ces lymphocytes constituent une caractéristique histologique de premier plan dans le spectre de la maladie

cœliaque. Les lymphocytes intra-épithéliaux intestinaux sont une population hétérogène composée principalement de lymphocytes TCR $\alpha\beta$ ⁺ CD8⁺, mais aussi de TCR $\gamma\delta$ ⁺ et de quelques lymphocytes ressemblant aux cellules NK (natural killer) [20].

L'interleukine 15 joue un rôle clé dans la régulation positive des récepteurs NK (natural killer) sur les lymphocytes intra-épithéliaux cytotoxiques. Elle stimule la fonction de présentation des antigènes des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et ainsi la réponse immunitaire adaptative dans le chorion. De plus, elle orchestre l'activation des lymphocytes intra-épithéliaux en favorisant leur expansion et en augmentant leurs propriétés cytotoxiques contre l'épithélium. En effet, l'interleukine 15 potentialise la fonction cytotoxique du récepteur NKG2D des lymphocytes intra-épithéliaux et stimule l'expression de son ligand MICA sur les entérocytes, favorisant ainsi la destruction de l'épithélium intestinal [21].

2.PATHOGENIE DE LA SPRUE REFRACTAIRE ET DU LYMPHOME T ASSOCIE A UNE ENTEROPATHIE :

Les complications de la maladie cœliaque sont aujourd'hui mieux comprises, tant du point de vue de leur pathogénie que du diagnostic. La sprue réfractaire est une maladie cœliaque résistante au régime sans gluten dont on distingue deux types [22]:

Par définition, la sprue réfractaire de type 1 se manifeste par une réaction immunitaire intestinale induite par la gliadine, qui a évolué pour devenir une réaction immunitaire autonome; ce qui pourrait expliquer la résistance au régime sans gluten. La différenciation entre la MC à réponse lente et la sprue réfractaire

peut être difficile, en particulier dans les cas où de faibles niveaux d'auto-anticorps persistent dans la circulation [23]. Dans la sprue de type I, le phénotype des lymphocytes intestinaux est comparable à celui des patients avec une maladie cœliaque active non compliquée et aucune population clonale n'est détectée [24].

La sprue réfractaire de type 2 se définit par l'émergence de lymphocytes intra-épithéliaux qui ont un phénotype anormal au sein de l'épithélium, avec une perte du récepteur TCR du CD3 et CD8 de surface et avec la conservation de la partie intra-cytoplasmique de la molécule CD3 [22]. En effet, bien que leur aspect cytologique soit normal, leur diffusion à l'ensemble du tube digestif, parfois au sang et le caractère clonal des réarrangements T γ suggèrent qu'il s'agit d'une population maligne ou pré-maligne [20].

L'interleukine-15 joue là encore un rôle essentiel. Elle induit une réponse pro-inflammatoire en interférant avec les signaux anti-inflammatoires normalement activés par le TGF- β 1 (transforming growth factor beta1). Cette inhibition de la signalisation par le TGF- β 1 dans les lymphocytes T induite par l'IL-15 passe par une activation de JNK (kinases amino-terminales c-Jun) qui antagonise l'activation du complexe Smad 2, 3, 4 induite par le TGF- β 1. Il en résulte une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, de la prolifération des cellules T et de leur cytotoxicité. Par ailleurs, l'interleukine-15 peut également contribuer à la dérégulation de l'apoptose et ainsi favoriser l'émergence d'un clone de cellules T aberrantes, mais cette hypothèse est encore à l'étude [22].

A la fin des années 1990, des auteurs ont montré que la sprue réfractaire de type 2 pourrait être le maillon intermédiaire dans le continuum évolutif de la MC vers le LTAE [25], [26], [27], [28].

En effet, l'immunophénotypage révèle des degrés de maturité différents des lymphocytes intra-épithéliaux à phénotype aberrant dans la sprue réfractaire de type 2. Seuls les malades hébergeant la population clonale aberrante la plus mature ont développé le LTAE.

Par ailleurs, l'origine intraépithéliale du LTAE est attestée par l'expression du CD103, tout comme les lymphocytes intra-épithéliaux anormaux de la sprue réfractaire de type 2. Il se distingue cependant par un indice de prolifération élevé (Ki67+) et un marquage de CD30+ fréquent.

Ce continuum implique une reprogrammation génétique et des altérations phénotypiques des lymphocytes intra-épithéliaux. Ces derniers sont d'abord responsables des lésions tissulaires relatives à la MC réfractaire, puis de leur prolifération incontrôlée et d'une éventuelle transformation en LTAE [22].

Enfin, des événements moléculaires contribuent à l'expansion et à la transformation clonale des lymphocytes intra-épithéliaux dès le stade précoce de la sprue réfractaire. Une trisomie 1q24-q44 est notamment présente de manière récurrente dans plus de 90% des cas de sprue réfractaire. Cette trisomie 1q24-q44, initialement identifiée dans les lignées de lymphocytes intra-épithéliaux, chez les patients atteints de sprue réfractaire de type 2, a également été retrouvée dans 75% des LTAE.

À un stade plus avancé, d'autres anomalies récurrentes apparaissent dans le LTAE, notamment un gain chromosomique en 9q33 retrouvé dans 70% des cas et une perte d'hétérozygotie en 9p21. Ces données moléculaires confirment la relation entre la sprue réfractaire de type 2 et le LTAE [22].

3. PATHOGENIE DU LYMPHOME B [72]:

Les données de la littérature sur l'association du lymphome à cellules B avec la maladie cœliaque sont rares.

La pathogenèse du lymphome non hodgkinien à cellules B dans le contexte de la maladie cœliaque reste inconnue. Elle est probablement due à l'inflammation chronique et la nature auto-immune de la maladie.

Matériels Et Méthodes

I. MATERIELS :

1. Type d'étude :

Notre étude est rétrospective portant deux cas de " lymphomes intestinaux sur maladie cœliaque". Les cas ont été colligés au service de chirurgie B du centre hospitalier universitaire (CHU) de Rabat.

2. Durée de l'étude :

Nous avons revu les dossiers des malades pris en charge dans notre service entre Janvier 2010 et Décembre 2020.

II. MÉTHODES :

1. Collecte des données :

Pour la réalisation de ce travail, nous avons eu recours à l'ensemble des données cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutives à partir :

- Du registre d'hospitalisation du service de chirurgie B;
- Des dossiers médicaux des patients;
- Des comptes rendus opératoires (version informatisée) au niveau du service de chirurgie B du centre hospitalier universitaire Avicenne de Rabat;
- Des comptes rendus anatomo-pathologiques.

2. Revue de littérature:

Une recherche bibliographique a été réalisée en consultant les bases de données bibliographiques électroniques suivantes : PubMed, Google scholar, Springer Link, Em-consult, Science Direct et en utilisant les mots-clés suivants : lymphome du grêle, enteropathy associated T-cell lymphoma, non-hodgkin lymphoma associated with celiac disease, gastrointestinal lymphoma...



Observations

I. OBSERVATION N° 1:

Madame M.F, âgée de 50 ans, originaire de Oujda et habitant à Salé ayant comme antécédents une anémie ferriprive depuis l'enfance. Elle était suivie depuis 2010 pour maladie cœliaque sous régime sans gluten strict. Elle se présentait au service en Octobre 2011 pour un syndrome anémique associé à des douleurs abdominales.

L'histoire de la maladie remontait à un mois par l'installation de douleur abdominale diffuse sans irradiation particulière, intense, accentuée par la prise d'aliments, associée à un syndrome anémique fait de tachycardie, vertiges, dyspnée d'effort (stade trois de NYHA) sans signes d'hémorragies digestives ni extradigestives extériorisées. Le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement chiffré à six kg par mois et d'apyrexie.

L'examen à l'admission retrouvait une patiente asthénique, conjonctives décolorées, avec un index de masse corporelle à 15,2 Kg/ m² et une tension artérielle à 100/70 mmhg.

L'examen clinique trouvait une sensibilité abdominale siégeant au niveau du péri-ombilic et du flanc gauche, pas de masse palpable ni d'hépatosplénomégalie. Par ailleurs, il n'existait pas d'adénopathies périphériques.

Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

En conclusion, il s'agissait d'une patiente de 50 ans, suivie depuis 2010 pour maladie cœliaque (sous régime sans gluten). Elle présentait depuis un mois un syndrome douloureux abdominal associé à un syndrome anémique survenant dans un contexte d'amaigrissement, chez qui l'examen retrouvait une sensibilité abdominale en péri-ombilicale et au niveau du flanc gauche.

Sur le plan biologique, la numération formule sanguine montrait une anémie hypochrome microcytaire avec hémoglobine à huit g/dl. La protéine C réactive était légèrement élevée à 26,40 mg/l, le bilan hépatique était normal. Le bilan rénal et ionogramme sanguin étaient sans anomalies.

L'échographie abdominale était sans particularité.

L'entéroscanner montrait un épaissement intestinal régulier circonférentiel de neuf millimètres d'épaisseur, étendu sur 12 cm et associé à des adénopathies mésentériques ne dépassant pas sept millimètres, pouvant évoquer une transformation lymphomateuse ou tuberculeuse.

La fibroscopie œsogastroduodénale objectivait une gastrite érythémateuse antrale et fundique avec une raréfaction et un aplatissement de la muqueuse duodénale.

La coloscopie montrait une muqueuse recto-sigmoïdienne et colique érythémateuse.

L'indication chirurgicale était maintenue pour tumeur du grêle. La patiente a été opérée.

La voie d'abord était une laparotomie médiane sus ombilicale. L'exploration trouvait deux tumeurs sténosantes à 70 et 80 cm de l'angle duodénojéjunal avec dilatation du grêle en amont. Le geste chirurgical a consisté en une résection grêlique segmentaire, avec rétablissement immédiat de la continuité digestive par anastomose grêlo-grêlique termino-terminale.

Les suites opératoires étaient simples.

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire montrait sur le plan macroscopique : une pièce de résection grêlique parvenue fermée et non orientée mesurant 23 cm de long. A l'ouverture, on note la présence d'une lésion tumorale circonférentielle et nodulaire mesurant huit cm. Le reste de la muqueuse est sans particularité. Le méso présente des lésions de liposcléromatose et le curage ganglionnaire retrouve huit ganglions mesurant entre 0,8 et 0,4 cm de grand axe.

Et sur le plan histologique : une prolifération tumorale de densité cellulaire élevée diffuse ulcérant la muqueuse en regard et arrivant à la séreuse. Ce processus est constitué de cellules de grande taille dotées d'un noyau éosinophile de petite à moyenne abondance et d'un noyau hyperchromatique franchement anisocaryotique. Le stroma est inflammatoire de faible abondance. Les limites chirurgicales sont saines et le curage ganglionnaire retrouve huit ganglions sièges de lésions d'hyperplasie folliculaire diffuse.

L'étude immunohistochimique aux anticorps suivants montrait :

- KL1 : absence de marquage des cellules tumorales avec témoin interne (épithélium glandulaire) positif.
- **CD45- LCA** : marquage positif intense et diffus des cellules tumorales.

- **CD20** : absence de marquage des cellules tumorales avec témoin interne (lymphocytes réactionnels) positif.
- **CD3** : marquage positif diffus des cellules tumorales.

Conclusion : l'aspect histologique et profil immunohistochimique d'un lymphome T à grandes cellules associé aux entéropathies.

La patiente fut adressée à l'Institut National d'Oncologie pour une chimiothérapie et prise en charge.

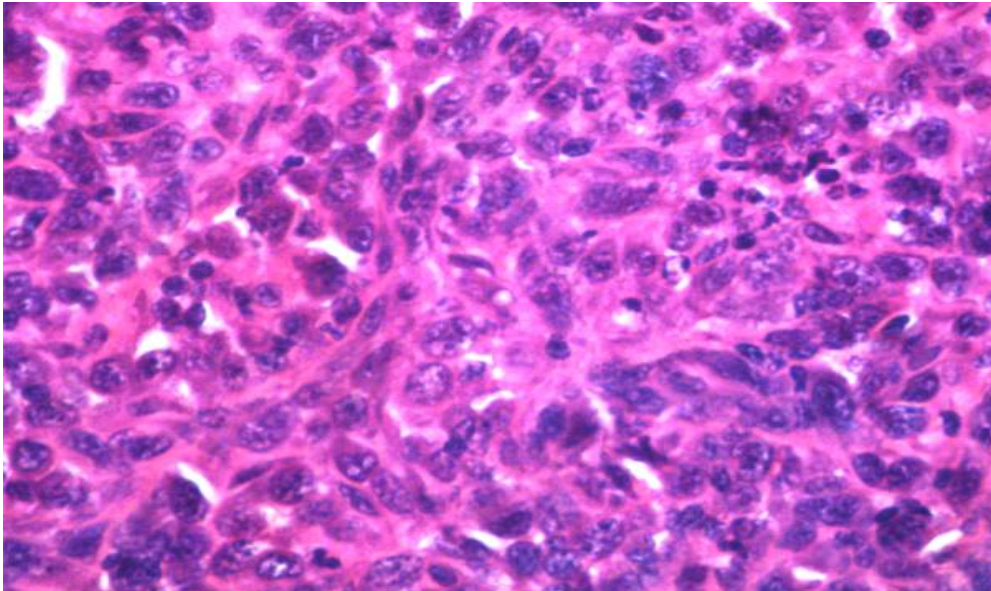


Figure 7: coupe histologique montrant une prolifération de cellules tumorales (Hôpital Ibn Sina, Service d'anatomopathologie).

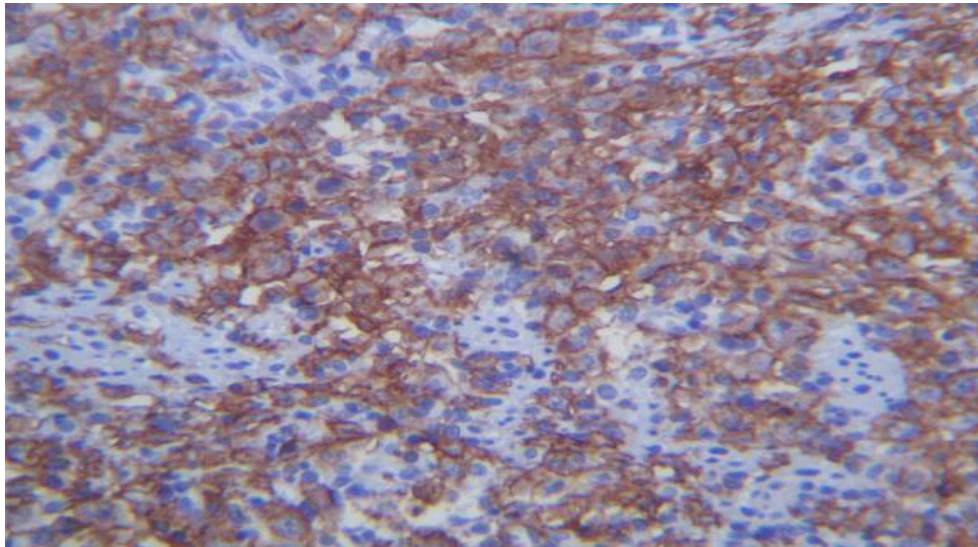


Figure 8 : coupe histologique montrant une prolifération de cellules tumorales positives à l'anticorps CD3 (Hôpital Ibn Sina, Service d'anatomopathologie).

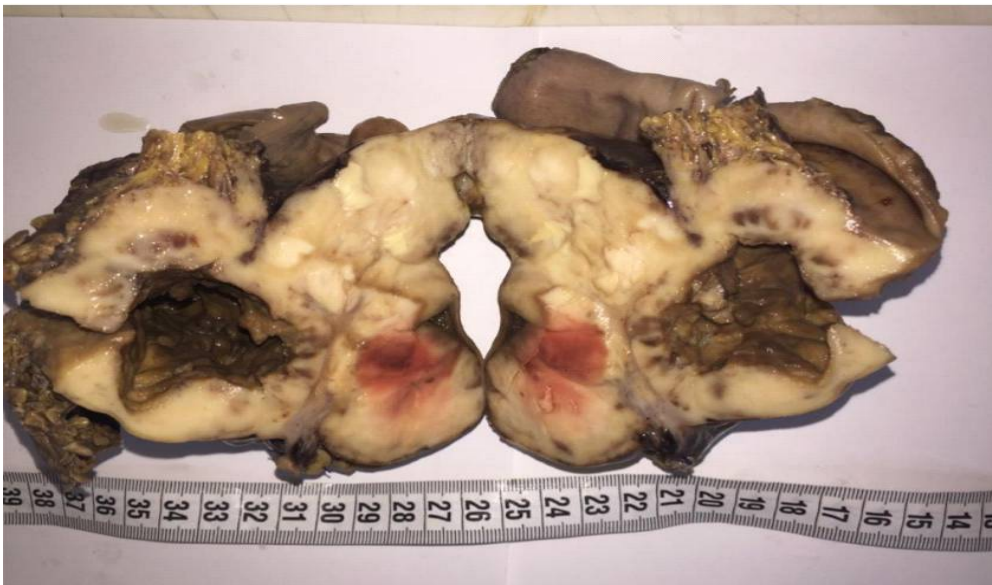


Figure 9: image montrant la pièce opératoire.

II. OBSERVATION N° 2 :

Madame M.H était âgée de 52 ans et suivie pour une anémie hypochrome microcytaire. Elle se présentait au service en Septembre 2018 pour la prise en charge d'une tumeur iléale découverte sur une TDM abdominale réalisée dans le cadre du bilan étiologique de son anémie.

L'histoire de la maladie remontait à un mois, par l'apparition de douleurs abdominales localisées au niveau de la région péri-ombilicale, d'intensité modérée, paroxystiques, sans irradiation particulière, améliorées sous régime sans gluten, accompagnées de méléna et de météorisme abdominal. Ces douleurs étaient associées à un syndrome anémique fait d'asthénie et vertiges, ce qui a motivé la patiente à consulter.

L'examen à l'admission trouvait une patiente asthénique, pâle et apyrétique. Son index de masse corporelle était à 31 Kg/ m², une tension artérielle à 110/70 mmhg et une fréquence cardiaque à 92 btm/mn.

L'examen abdominal trouvait une sensibilité à la palpation de la région hypogastrique, pas de masse palpable ni d'hépatosplénomégalie. Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

En conclusion : il s'agissait d'une patiente âgée de 52 ans, sans antécédents particuliers qui était admise pour tumeur iléo colique. Elle était diagnostiquée lors d'un scanner réalisé pour le diagnostic étiologique du syndrome pseudo occlusif et du syndrome anémique, chez qui l'examen somatique trouvait une patiente asthénique, pâle et qui présentait à l'examen abdominal une sensibilité à la palpation de la région hypogastrique.

Sur le plan biologique, la numération formule sanguine objectivait une anémie hypochrome microcytaire avec hémoglobine à neuf g/dl. La ferritine était basse à deux ng/ml et la protéine C réactive était légèrement élevée à 58,90 mg/l. Le reste du bilan biologique était sans particularité.

TDM abdominale objectivait un volumineux processus tumoral occupant la paroi d'une des dernières anses iléales, très étendu sur environ dix sur sept centimètres. Des formations pré-aortiques évoquant des macro-adénopathies mesurant trois centimètres de grands axes pour les plus grandes, avec quelques adénopathies péri-aortico-caves.

La colonoscopie montrait une muqueuse iléo-colique érythémateuse avec à l'examen histologique des biopsies de la dernière anse, une atrophie villositaire totale.

Avec le diagnostic de la tumeur du grêle, la patiente a été opérée. La voie d'abord chirurgicale était une médiane à cheval sur l'ombilic. L'exploration trouvait une tumeur blanchâtre d'environ 40 cm de grand diamètre oblongue aux dépens de l'intestin grêle à environ 35 cm de la valvule iléo-caecale. Le geste chirurgical a consisté en une résection segmentaire du grêle emportant la tumeur et le mésentère en regard avec rétablissement immédiat de la continuité digestive avec anastomose latéro-latérale à la pince automatique.

Les suites opératoires étaient simples avec sortie de la malade à J+6.

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire trouvait une masse tumorale de 36 cm oblongue sur 16 cm d'allure ulcéro-infiltrante avec sténose grêlique. A la coupe, aspect blanchâtre ferme et homogène, infiltrant toute la paroi arrivant jusqu'à la séreuse. Le méso comporte sept ganglions mesurant entre 0,8x0,8 cm à 1,3x1,3cm.

Et sur le plan histologique : la muqueuse grêlique est largement infiltrée par un processus tumoral malin indifférencié, ulcéré en surface et composé de cellules non jointives d'allure lymphomateuse de grande taille au cytoplasme mal défini et au noyaux ovoïdes nucléolés et comportant quelques mitoses atypiques. Ces cellules se disposent en nappes diffuse et infiltrant toute la paroi grêlique. Il s'y mêle quelques petits lymphocytes et quelques polynucléaires neutrophiles. Les sept ganglions prélevés au niveau du méso sont également tumoraux siègent de la même prolifération tumorale décrite au niveau du grêle.

Conclusion : Processus tumoral malin diffus et indifférencié à grandes cellules évoquant une origine lymphomateuse infiltrant toute la paroi grêlique avec localisation ganglionnaire.

Un complément immunohistochimique a été réalisé, il montrait :

- Anticorps anti CD20 : positivité intense et diffuse au niveau des cellules tumorales.
- Anticorps anti CD5 : négatif.
- Anticorps anti AE1/AE3 : négatif.

Conclusion : L'aspect morphologique et profil immunohistochimique d'un lymphome B diffus à grandes cellules.

La biopsie ostéo médullaire : montrait un infiltrat lymphoïde nodulaire avec quelques éléments de disposition interstitielle. Ils sont faits d'un mélange de lymphocytes B CD20 positifs et de lymphocytes T CD5 et CD3 positifs. Le CD10, le CD23 et la cycline D1 sont négatifs. L'indice de prolifération évalué par le Ki67 est très faible.

Conclusion : Profil immunohistochimique en faveur d'un infiltrat lymphoïde de nature plutôt réactionnelle. Une confrontation aux données cliniques et biologiques est nécessaire.



Figure 10: image montrant la pièce opératoire.

La patiente fut adressée au service de Medecine A pour une chimiothérapie et prise en charge.

Après un recul de 30 mois, l'évolution a été jugée satisfaisante sans récurrences, ni d'autres localisations secondaires.



Discussion

I. EPIDEMIOLOGIE :

1. Incidence et fréquence :

Le risque relatif de lymphome malin est augmenté de trois à 80 dans la population cœliaque, selon les études [73,74]. Une étude prospective suédoise, faite entre 1964 et 1995 sur 11650 cas de MC, a conclu qu'en termes de risque relatif, la probabilité d'avoir un lymphome gastro-intestinal était 24 fois plus élevée que dans la population générale [73].

Les lymphomes à cellules T associés à une entéropathie sont des tumeurs rares, représentant moins de 1 % des lymphomes non hodgkiniens et constituant 5,4 % de tous les lymphomes à cellules T périphériques [29].

En se référant aux résultats du Projet international des lymphomes T périphériques (ITLP), une étude faite en 2011 par Delabie et al a objectivé une fréquence des LTAE égale à 9,1 % de l'ensemble des lymphomes T péphériques en Europe, suivi de l'Amérique du Nord à 5,8 % et de l'Asie à 1,9 % [30].

L'incidence du lymphome à cellules T associé à une entéropathie varie en fonction des études et des zones géographiques :

- Aux États-Unis, des études basées sur la population et fondées sur la base de données de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux (SEER), ont rapporté une incidence annuelle de 0,016 pour 100 000 habitants.

- Une autre étude basée sur la population des Pays-Bas indique une incidence plus élevée de 0,1 pour 100 000 habitants/an. L'incidence du lymphome à cellules T associés à une entéropathie est en hausse, un fait qui a probablement été favorisé par l'augmentation de l'incidence de la maladie cœliaque [31].

•Des études antérieures (Delabie et al, 2011 ; Ferreri et al, 2011) suggèrent que le LTAE pourrait être plus fréquent en Europe et chez les Blancs, parmi lesquels la maladie cœliaque est prévalente [30].

Ces études cliniques sont principalement basées sur des petites séries. La série la plus importante a été rapportée dans le cadre du projet international sur le lymphome périphérique à cellules T (Delabie et al, 2011), mais il n'existe pas d'étude épidémiologique comparative dans une population importante et diversifiée sur le plan racial [32].

Au Maroc, on ne dispose pas de registre du cancer. Les données actuellement disponibles sont celles de l'Institut National d'Oncologie de Rabat (INO) et du registre de cancer du grand Casablanca (RCGC), mais seuls les résultats des lymphomes non hodgkiniens sont disponibles. Il est donc difficile d'évaluer avec précision l'incidence des lymphomes intestinaux sur maladie cœliaque au Maroc.

2. Age et sexe :

L'incidence du LTAE augmente considérablement avec l'âge, avec une nette prédominance masculine [33]. Selon les séries, la moyenne d'âge au moment du diagnostic varie entre 50 et 64 avec des extrêmes allant de 20 à 92 ans (Tableau).

Tableau 2: Moyenne d'âge des LTAE par série.

Auteurs	Année	Age moyen (ans)
Verbeek et al (Pays bas) [34]	2008	64 ans
Sieniawski et al [35]	2010	57 ans
Delabie et al [30]	2011	60 ans
Gale et al (Wessex) [36]	2000	50 ans
Karanam (Etats-Unis) [32]	2016	64 ans

Le LTAE est une affection plus fréquente chez le sexe masculin que chez le sexe féminin avec une incidence de 2,95 pour 100 000 hommes/an versus 1,09 pour 100 000 femmes/an chez la population de plus de 50 ans [34].

Tableau 3: Comparaison en fonction du sexe entre les différentes études.

Auteurs	Nombres de cas	Hommes %	Femmes %
Verbeek .WH [34]	116	64%	36%
Sieniawski.M [35]	54	61%	39%
Delabi J [30]	62	54%	46%
Gale J [36]	31	74%	26%
Karanam [32]	337	60%	40%

Il est particulièrement intéressant de noter que la MC non compliquée est deux fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les hommes sont plus nombreux à ne pas être diagnostiqués et que la maladie cœliaque n'est identifiée qu'après le développement d'un lymphome.

Dans notre étude, l'âge de nos malades était respectivement de 50 et 52 ans et les deux sont de sexe féminin.

3. Localisation au niveau du tube digestif :

Le lymphome malin associé à la maladie cœliaque survient habituellement au niveau du jéjunum. Des cas de localisations coliques et gastriques ont été rapportés dans la littérature [2].

L'extension est le plus souvent locorégional avec atteinte ganglionnaire mésentérique et atteinte des organes de voisinage. L'atteinte de la moelle osseuse est exceptionnelle [31].

II. ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES :

A. Lymphome T intestinal associé à une entéropathie :

a. Macroscopie [16]:

Le LTAE se présente classiquement par une masse tumorale infiltrante, volontiers transpariétale, responsable de sténoses ou d'ulcérations digestives, d'indurations de la paroi ou de perforations.



Figure 11: HES faible puissance : LTAE dans l'intestin grêle montrant une ulcération de la muqueuse et une infiltration de lymphome de la paroi intestinale.

b. Histologie: [31]

La tumeur est composée de cellules lymphoïdes de taille moyenne à grande, à noyau irrégulier avec un ou plusieurs nucléoles (Fig.12). Les cellules de lymphome anaplasique peuvent être intercalées et sont dans certains cas nombreuses. Il existe un degré variable d'infiltration stromale avec des éosinophiles, des plasmocytes, de petits lymphocytes et des histiocytes.

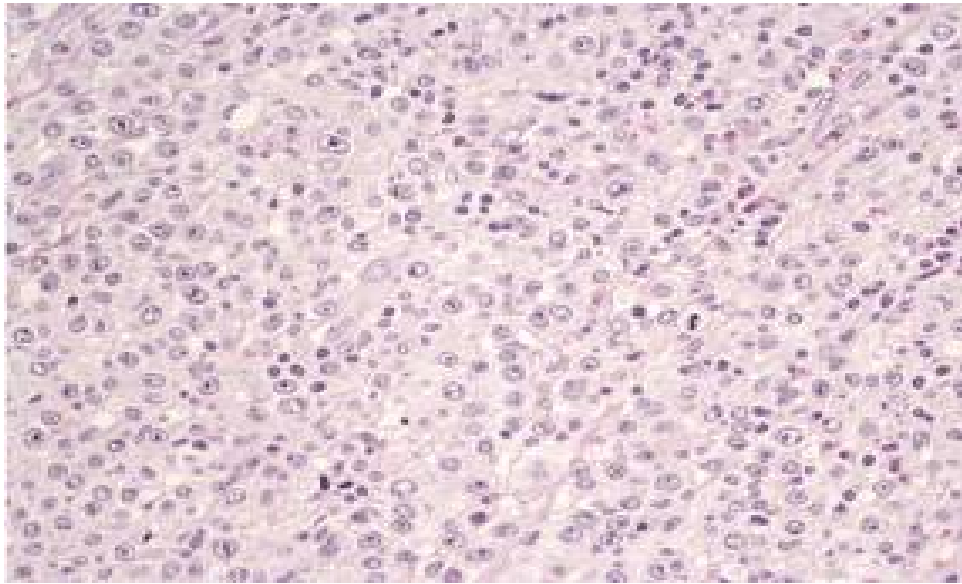


Figure 12: (HES de haute puissance) Le LTAE dans l'intestin grêle, montrant un infiltrat de lymphome diffus composé de grandes cellules pléomorphiques au cytoplasme clair. Les éosinophiles sont visibles dans le stroma

Les zones nécrosées sont souvent visibles, mais l'invasion vasculaire n'est pas une caractéristique. La muqueuse adjacente peut présenter des caractéristiques typiques de la maladie cœliaque, notamment une infiltration intraépithéliale avec de petits lymphocytes, une hyperplasie des cryptes et une atrophie des villosités (Fig.13). Dans certains cas, les cellules intra-épithéliales présentent une atypie nucléaire, ce qui suggère une maladie cœliaque réfractaire de type II ou une jéjunite ulcéreuse (Fig.14).

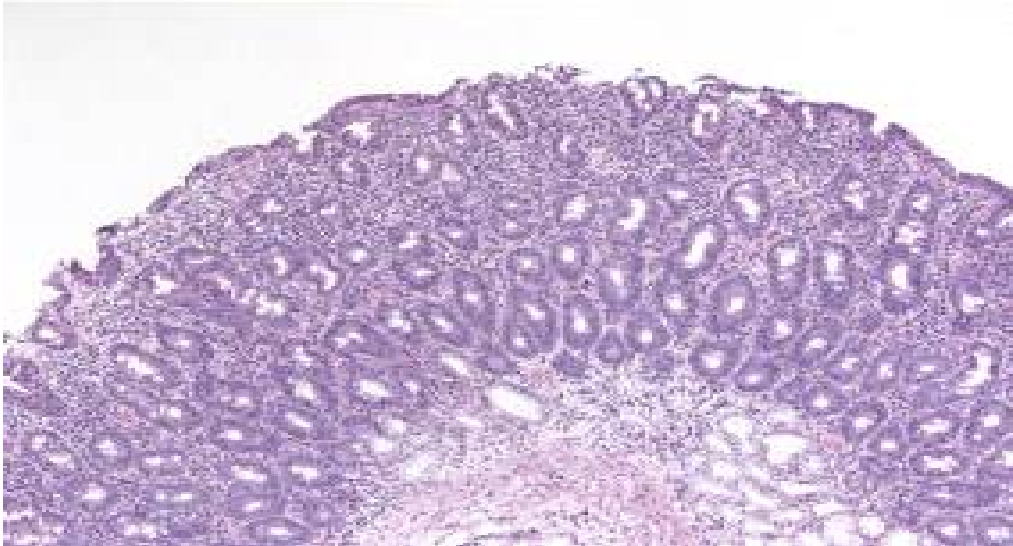


Figure 13: HES à faible puissance de la paroi de l'intestin grêle à une distance du lymphome EATL. La muqueuse présente une atrophie villositaire complète, une hyperplasie de la crypte et une infiltration prononcée de l'épithélium avec de petits lymphocytes, caractéristiques typiques de la maladie cœliaque.

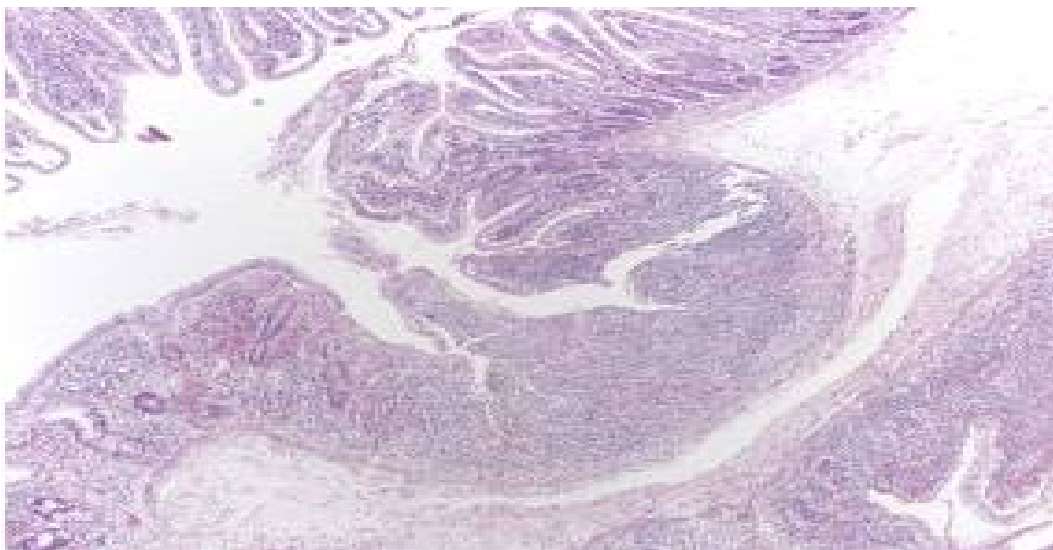


Figure 14: HES à faible puissance de la paroi de l'intestin grêle à distance d'un LTAE. La muqueuse présente une ulcération superficielle avec des changements inflammatoires prononcés. Des lymphocytes intraépithéliaux atypiques (non illustrés) ont été mis en évidence dans la muqueuse adjacente. Ces caractéristiques sont typiques de la jéjunite ulcéreuse.

c. IHC [37] :

Le phénotype de ces lymphomes T intestinaux est particulier. Les cellules tumorales sont CD7+, CD3+/-, CD5-, CD4+/-, CD8+/-: elles expriment des marqueurs cytotoxiques comme TIA1, granzyme B et perforine et ne sont pas associées au virus d'Epstein-Barr. Les grandes cellules lymphoïdes tumorales sont parfois CD30+. Ce profil immunohistochimique est analogue à celui des lymphocytes intra-épithéliaux, les deux exprimant CD 103 (HML1); il a permis de proposer une filiation cytologique allant du petit lymphocyte T infiltrant l'épithélium aux grandes cellules lymphoïdes T formant des masses tumorales.

La PCR (Réaction en chaîne par polymérase) montre un réarrangement clonal du gène de la chaîne β du récepteur T.

d. Cytogénétique et biologie moléculaire [15] :

Les anomalies génétiques associées à la forme classique du LTAE dans la nouvelle classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (80%), ont été récemment caractérisées. Ces anomalies sont également différentes de celles décrites dans les lymphomes T périphériques ganglionnaires. L'amplification de la région 9q31, 3-qter et/ou des délétions du 16q12.1 sont prévalentes dans le LTAE. Ce dernier montre des anomalies plus fréquentes à type de gains chromosomiques de la région 1q32.2-q4.1 et 5q34-q35.2 (de respectivement 73% et 80%).

Une trisomie 1q24-q44 a été retrouvée de façon récurrente (90%) dans des lignées de lymphocytes intra-épithéliaux issues de biopsies intestinales chez des patients atteints de sprue réfractaire de type II ou dans les lymphocytes

anormaux circulants. Cette anomalie cytogénétique suggère une voie de lymphomagenèse distincte et commune entre le stade précoce du lymphome T intraépithélial (sprue réfractaire de type II) et le LTAE.

Lymphome B diffus à grandes cellules:

Macroscopie:

Il s'agit d'une masse tumorale souvent volumineuse, parfois ulcérée avec des zones de nécrose, pouvant être responsable d'une obstruction tumorale [75].

Histologie :

Il se présente sous forme d'une prolifération tumorale maligne détruisant la muqueuse, souvent largement ulcérée et qui est constituée par un infiltrat lymphoïde dense et diffus fait de grandes cellules de type centroblastique ou immunoblastique avec de nombreuses mitoses [76].

Immunohistochimie:

L'immunohistochimie montre le phénotype B (exprimant CD20+ et CD79a+) et l'absence d'expression (de CD5, CD10 et CD23). Des immunoglobulines intra-cytoplasmiques, souvent des IgM et rarement des IgG et d'autres isotypes sont détectés dans environ 50% des cas [77].

A propos du premier cas, l'examen anatomopathologique a révélé un lymphome T à grandes cellules associé aux entéropathies. Concernant le deuxième cas, l'étude anatomopathologique était en faveur d'un lymphome B diffus à grandes cellules.

III. DIAGNOSTIC :

III.1. Diagnostic clinique :

1. Circonstances de découverte :

Le lymphome du grêle sur entéropathie se présente habituellement chez un adulte atteint de MC, précédemment diagnostiquée et correctement traitée par un régime sans gluten strict jusque-là efficace, par une résurgence ou une exacerbation des symptômes classiques de la MC [22]. Dans la majorité des études, les principaux symptômes observés sont des douleurs abdominales (50 à 84 % des cas), une diarrhée (30 à 50 % des cas), des nausées/vomissements (30 à 40 % des cas) de même que la présence de symptômes B (dans 30 à 40 % notamment de la fièvre, des sueurs nocturnes et une perte de poids supérieur à 10% de la masse corporel) [2].

Le diagnostic est par contre difficile en l'absence de MC connue. Les symptômes sont peu spécifiques et se mélangent +/- avec ceux liés à l'entéropathie [38].

2. Signes fonctionnels :

a. Signes digestifs [22;39]:

Les douleurs abdominales sont de tout types. Elles n'ont généralement ni topographie ni caractère particulier et traduisent une obstruction de la lumière intestinale et/ou des phénomènes inflammatoires secondaires à une ulcération ou une nécrose tumorale.

Nausées et vomissements sont souvent accompagnés de douleurs abdominales et peuvent entraîner des troubles hydro-électrolytiques.

Les troubles de transit se manifestent sous forme d'épisodes de diarrhée ou de constipation, et sont particulièrement évocateurs en cas de syndrome de Koenig.

L'hémorragie digestive est une complication potentiellement sévère des lymphomes intestinaux, habituellement occulte et distillante, à type de méléna ou plus rarement de rectorragie, peut se manifester par une anémie chronique ferriprive. Elle survient le plus souvent sous l'effet de la chimiothérapie mais peut être révélatrice du lymphome.

Tableau d'urgence chirurgicale : [22;39]

La perforation digestive est au premier rang (25 à 50 % des cas) des complications du lymphome intestinal. Elle est parfois inaugurale du lymphome mais peut aussi survenir au début de la chimiothérapie. Elle contribue de manière significative à la mortalité et à la morbidité due à une septicémie et entraîne une défaillance de plusieurs organes, une hospitalisation prolongée ainsi qu'un retard dans le début de la chimiothérapie.

L'occlusion intestinale de présentation souvent insidieuse, voire chronique évoluant sur plusieurs semaines ou mois, est plus rare mais contribue à des troubles de la tolérance digestive et nutritionnelle. Elle est soit la conséquence directe du rétrécissement de la lumière intestinale par la tumeur soit par l'effet indirect du fonctionnement de la tumeur comme point de départ de l'invagination. Elle peut être observée au cours du diagnostic initial ou au fur et à mesure de l'évolution de la maladie.

b. Signes extra digestifs :

La dénutrition est un problème très fréquent surtout si le LTAE survient sur une sprue réfractaire et contribue à la mauvaise tolérance et au retard des traitements curateurs (retard de cicatrisation postopératoire, majoration des toxicités de la chimiothérapie du fait de l'hypo-albuminémie avec de la diarrhée et des mucites exacerbées et infections plus fréquentes et sévères).

L'état général est, en conséquence, très souvent altéré précocement avec un indice de performance status au moment de la prise en charge à deux en règle générale. Les signes d'évolutivité clinique (ou symptômes B), outre l'amaigrissement, ne sont en revanche présents que dans un tiers des cas [22].

Une proportion significative de patients présente une maladie disséminée. Les sites d'implication les plus courants sont la moelle osseuse, le poumon, les ganglions lymphatiques médiastinaux et le foie [29].

L'atteinte du système nerveux central est rare à la présentation mais peut être le seul site de rechute et porte un mauvais pronostic. Il existe des cas inhabituels de patients atteints de LTAE présentant une éosinophilie, un syndrome de Sweet, un syndrome des ganglions lymphatiques mésentériques cavitants, une polyradiculopathie subaiguë et une atrophie splénique. Cette dernière pouvant accroître la sensibilité aux infections graves ou à la septicémie [29] [38].

3. Signes physiques :

L'examen physique des lymphomes intestinaux est souvent pauvre mais peut trouver :

- Des signes de malnutrition et d'amaigrissement;
- Une distension abdominale;
- Une masse abdominale dont il faut préciser les caractéristiques : taille, topographie, contours, limites, consistance, sensibilité et mobilité par rapport aux plans profonds et superficiels;
- Une sensibilité abdominale;
- Une défense abdominale.

L'examen des aires ganglionnaires est essentiel à la recherche de métastases ganglionnaires.

Le premier cas est celui d'une patiente suivie depuis deux ans pour maladie cœliaque sous régime sans gluten, qui s'est présentée avec un syndrome abdominal douloureux associé à un syndrome anémique dans un contexte apyrétique avec un amaigrissement chiffré à 18 kg en six mois. L'examen physique rapporte une sensibilité à la palpation de la région péri-ombilicale et au niveau du flanc gauche.

Alors que dans le deuxième cas, le mode d'expression était plutôt bruyant avec des syndromes douloureux pseudo-occlusifs faits de douleurs abdominales localisées au niveau de la région péri-ombilicale. Ces douleurs abdominales étaient d'intensité modérée, paroxystiques, sans irradiation particulière, améliorées sous régime sans gluten. Elles étaient accompagnées de méléna et de météorisme abdominal et associées à un syndrome anémique dans un contexte apyrétique. Son examen physique trouve un ballonnement abdominal et une sensibilité à la palpation de la région hypogastrique.

III.2. Diagnostic paracliniques :

1. Biologie :

Elle fournit des éléments positifs permettant d'orienter le diagnostic. Elle a pour but d'évaluer l'état physiologique du patient et de mesurer son retentissement.

- Hémogramme : Peut révéler une anémie hypochrome microcytaire et/ou une hyperleucocytose en cas d'infection.
- Ionogramme sanguin : Montre le plus souvent un syndrome de malabsorption: une hypoprotidémie associée à une hypoalbuminémie, des carences vitaminiques et une hypocalcémie due à une altération diffuse de la muqueuse intestinale et à une atteinte massive du système de drainage lymphatique.
- Marqueurs sérologiques : La recherche des anticorps anti-transglutaminases et anticorps anti-endomysium de type IgG et IgA pour le dépistage et le suivi de la maladie cœliaque.
- Un taux de lactico-déshydrogénase (LDH) et de bêta 2 microglobuline élevés témoignent d'une masse tumorale volumineuse, localisée ou diffuse et aussi d'un mauvais pronostic.
- Les sérologies VIH, hépatites B et C sont à rechercher car ces infections peuvent compliquer le traitement.

Dans notre cas, le bilan biologique des deux patientes trouve une anémie hypochrome microcytaire avec protéine C réactive légèrement augmentée.

2. Bilan endoscopique :

- **La fibroscopie œsogastroduodénale et la coloscopie** sont des méthodes efficaces de dépistage des lymphomes gastro-intestinaux. L'avantage de l'endoscopie sur la radiologie, pour le diagnostic des tumeurs malignes développées au niveau de la muqueuse est évident. En plus de la certitude fournie par la visualisation directe de la tumeur, il est notamment possible de réaliser des biopsies multiples en utilisant l'ensemble des techniques modernes de coloration, d'immunohistochimie et de biologie moléculaire. Néanmoins, l'endoscopie conventionnelle ne peut explorer, au mieux, que les premiers 30 à 40 centimètres du jéjunum et les derniers 20 à 30 centimètres de l'iléon. Ces dernières années, de nouveaux dispositifs plus longs ont été mis à disposition, permettant l'exploration d'une grande partie de l'intestin grêle.

Actuellement, on dispose d'entéroscopes sophistiqué long avec un diamètre plus gros, permettant de réaliser des biopsies. Leur progression se fait de manière traditionnelle en poussant l'appareil. L'exploration peut être effectuée par voie haute et basse et le plus souvent en même temps et sa durée est d'environ une heure.

Cependant, l'exploration endoscopique de l'intestin grêle est rarement complète. En moyenne, la longueur du jéjunum exploré est de 150 cm et de 50 cm pour celle de l'iléon, ce qui correspond à environ 50 à 70% de la longueur totale de l'intestin grêle. Il est également très difficile de connaître avec précision la surface réellement examinée. Malgré ces limites, l'entéroscopie constitue une importante avancée dans le diagnostic des tumeurs de l'intestin grêle [40].

Dans notre cas, la fibroscopie oeso-gastro-duodénale a été pratiquée chez la première patiente. Elle a objectivé une gastrite érythémateuse antrale et fundique associée à une raréfaction et un aplatissement de la muqueuse duodénale avec à l'examen histologique des biopsies une atrophie villositaire stade III.

La coloscopie a été demandée chez nos deux patientes, elle a montré une muqueuse colique et recto-sigmoïdienne érythémateuse dans le premier cas, et une muqueuse iléo-colique érythémateuse avec à l'examen histologique des biopsies de la dernière anse une atrophie villositaire totale dans le deuxième cas.

- **Vidéo-capsule endoscopique (VCE) :**

L'endoscopie par capsule est une technique innovante, développée pour étudier les maladies de l'intestin grêle. Elle s'est avérée supérieure aux modalités actuelles telles que la radiographie de l'intestin grêle et l'entéroscopie. L'endoscopie par capsule offre l'avantage d'un examen complet, confortable et ambulatoire de l'intestin grêle [41].

L'examen direct de l'intestin grêle a été amélioré par l'introduction de l'endoscopie par capsule. Initialement, la vidéo-capsule a été conçue pour aider à l'évaluation des saignements gastro-intestinaux obscurs, mais son utilisation clinique s'est élargie depuis son introduction. Elle permet d'évaluer les effets de la chimiothérapie chez les patients atteints de tumeurs de l'intestin grêle.

Les signes discrets du lymphome intestinal mis en évidence par la capsule endoscopique comprennent une atrophie villositaire avec ou sans érythème, ou un œdème avec érythème.

Les signes les plus évocateurs se présentent sous forme d'aplatissement de la muqueuse, plaques, érosions ou ulcérations et/ou de structures polypôides ou nodulaires [41].

Des rapports récents ont démontré une sensibilité relativement faible de la vidéo-capsule par rapport à l'entéroscanner dans ce contexte. Par conséquent, chez les patients présentant une suspicion clinique de tumeur de l'intestin grêle, l'entéroscanner doit précéder la vidéo-capsule endoscopique [42].

- **Entéroscopie à double ballon (EDB) :**

L'entéroscopie à double ballon est réalisable et bien tolérée. Elle permet d'explorer la totalité de l'intestin grêle en combinant les voies antérograde ou orale et rétrograde ou anale [43]. Contrairement à la vidéo-capsule, l'entéroscopie à double ballon permet non seulement un examen complet et détaillé de l'intestin grêle, mais aussi le prélèvement d'échantillons histologiques et la réalisation d'interventions endoscopiques. Cette technique endoscopique a été initialement développée par Yamamoto et al. en 2001.

Elle est particulièrement utile pour les patients hospitalisés chez lesquels il est important d'exclure les complications d'une MC grave ou de longue durée, comme la MC réfractaire, la jéjunite ulcéreuse et le LTAE. Il a été démontré que ces complications pouvaient être bien détectées ou exclues par l'entéroscopie à double ballon. D'autres résultats prometteurs ont été publiés récemment, montrant que l'entéroscopie à double ballon est une procédure inestimable pour le diagnostic des lésions de l'intestin grêle, même de petite taille [44].

L'importance de cet examen réside dans le diagnostic différentiel des lésions identifiées par l'endoscopie par capsule avec une possibilité de prélèvements de biopsies et dans le potentiel thérapeutique de cette méthode chez les patients présentant des complications (dilatation de la sténose, extraction de la capsule endoscopique et contrôle des saignements) [45].

3. Imagerie médicale :

a. Radiographie de l'abdomen sans préparation :

Elle est indiquée principalement en cas de complications (péritonite par perforation de lymphome, perforation grêlique diastatique)

b. Transit du grêle [46] :

Les indications sont actuellement devenues rares (le transit du grêle est largement supplanté par l'entéroscanner). Les images du transit du grêle varient selon la forme anatomique :

- Les formes nodulaires sont présentes dans 20 % des cas. Le nodule est arrondi ou ovalaire et peut atteindre plusieurs centimètres. Les nodules sont parfois juxtaposés ou conglomérés et s'enchevêtrent avec de gros plis nodulaires pour réaliser un aspect encéphaloïde. Ils sont fréquemment ulcérés.

- Les formes infiltrantes se caractérisent par des altérations du plissement et un épaissement pariétal. L'image la plus caractéristique correspond à celle d'une infiltration marginale segmentaire, souvent située sur le bord convexe d'une anse qui se trouve froncée par des plis sinueux et nodulaires.

- Dans les formes sténosantes, le segment intestinal atteint peut être soit court et l'image est voisine des sténoses tumorales, ou bien long comme dans l'ischémie. L'atteinte peut être disséminée, le plus souvent sur des segments proches les uns des autres.

- La forme ectasiant, se présente comme une image de flaque, interposée sur une anse intestinale à laquelle elle se raccorde sans transition. Elle a été individualisée par Hillemand et Chérigé en 1954 sous le nom de forme anévrysmale.

- Les formes à développement extramural entraînent un refoulement des anses intestinales ou plus rarement une infiltration mésentérique rétractile. On peut voir, à l'intérieur de ces masses, des cavités opacifiées par la baryte ou des trajets fistuleux qui réalisent des images de flaque entre les anses intestinales où font communiquer plusieurs anses entre elles.

c. L'échographie abdominale [46] :

L'échographie permet parfois de détecter la tumeur. Elle peut guider une ponction percutanée. On peut visualiser une image en pseudo-rein, qui présente une large zone échogène entourée d'un anneau hypoéchogène asymétrique et irrégulier ou une image en sandwich anéchogène ou hypoéchogène, bordant l'image échogène de la lumière intestinale. La proximité des nodules anéchogènes peut révéler une localisation sous séreuse ou un envahissement de ganglions voisins.

L'envahissement hépatosplénique est bien objectivé. Les métastases hépatiques apparaissent à l'échographie sous la forme de nodules mal limités, hypo ou anéchogènes avec parfois un renforcement postérieur.

A propos du premier cas, l'échographie abdominale était sans anomalie.

d. La tomодensitométrie abdominale [46]:

L'intérêt majeur de la scanographie réside dans l'appréciation du développement extra-intestinal du lymphome, souvent supérieur à ce que laisse prévoir le transit baryté. La densité du lymphome malin non hodgkinien est identique à celle des tissus mous (40 à 60 HU).

Le diagnostic différentiel avec l'envahissement intestinal par une tumeur de voisinage n'est pas toujours évident. En l'absence de syndrome de masse, il convient d'être prudent pour évoquer une infiltration lymphomateuse sur un simple épaissement pariétal d'une anse.

Le scanner joue un rôle capital dans le bilan d'extension des lymphomes malins non hodgkiniens. Il permet de détecter des adénopathies rétropéritonéales à partir d'un centimètre et des masses ganglionnaires mésentériques à partir de trois centimètres. Les métastases ganglionnaires présentent la même densité que la tumeur primitive. Le scanner permet de suivre leur évolution au cours du traitement. Comme l'échographie, le scanner peut être utilisé pour guider les ponctions percutanées sur des lésions de plus de deux centimètres.

La TDM a été réalisée chez la deuxième patiente. Elle a objectivé un processus tumoral ileo-colique droit avec quelques adénopathies pré-aortique et des adénopathies péri-aortico-caves.

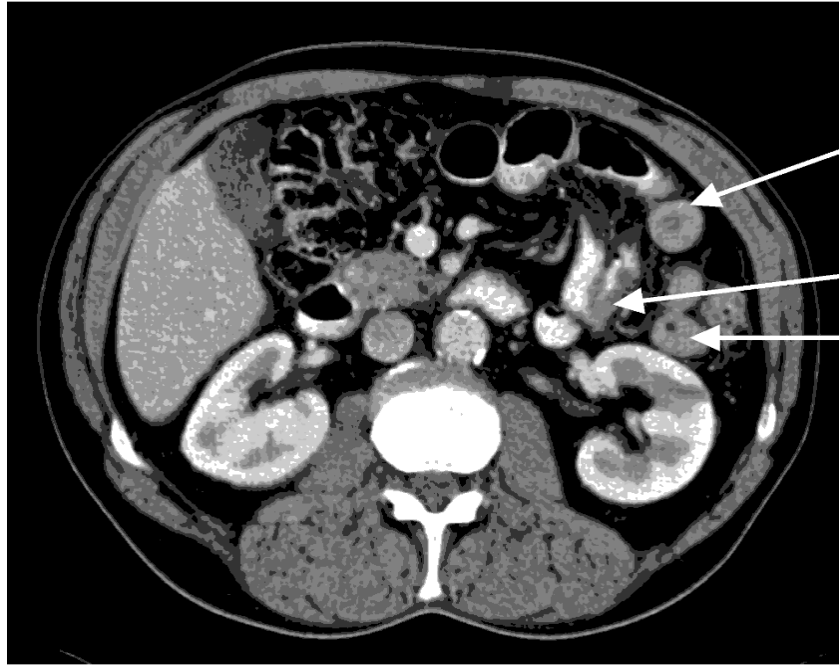


Figure 15: Image TDM abdominale axiale montrant des segments épais de l'intestin grêle (flèches) chez un patient atteint de LTAE [48].



Figure 16: Image TDM abdominale axiale montrant des ganglions lymphatiques hypertrophiés (flèches) chez un patient atteint de LTAE [48].

e. Entéroscanner: [47]

Le lymphome intestinal représente 20 à 30% des localisations digestives et peut se présenter sous deux formes :

- La forme anévrysmale est la plus caractéristique, se présentant comme une masse iléale volumineuse incompressible, associée à un élargissement de la lumière digestive. Cet élargissement de la lumière se présente sous forme d'une cavité irrégulière, asymétrique et anfractueuse, entourée par le bourrelet tumoral.

- La forme infiltrante est plus difficile à identifier, nécessitant un bon déplissement des anses jéjuno-iléales par l'entéroclyse. Elle se traduit par un épaissement plus ou moins étendu de l'intestin grêle avec une rigidité des plis et parfois de multiples formations nodulaires faisant saillie dans la lumière intestinale.

Des adénopathies locorégionales souvent volumineuses, pouvant former de véritables masses tumorales, sont présentes dans les deux cas.

L'enteroscaner a été demandé chez la première patiente et a objectivé un épaissement intestinal circonférentiel régulier associé à des adénopathies mésentériques.

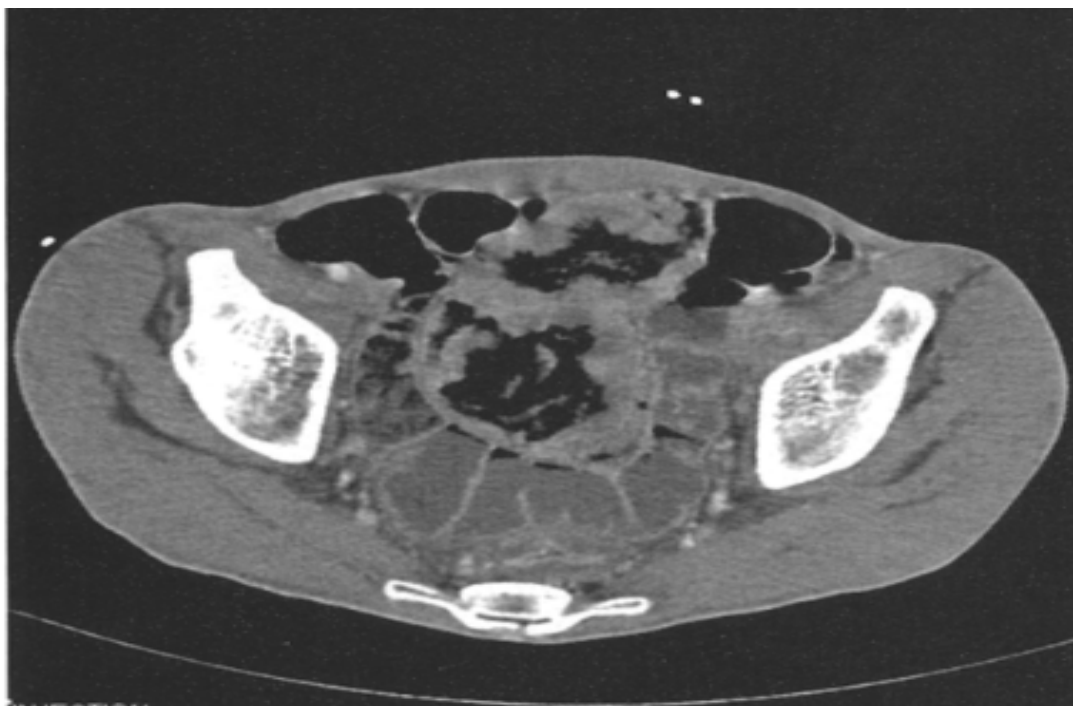


Figure 17: Image d'entéroscanner montrant un lymphome du grêle en forme < anévrysmale > : tumeur volumineuse avec une large ulcération centrale communiquant avec la lumière intestinale [47].

f. L'imagerie par résonance magnétique :

Les différentes formes du lymphome intestinal à l'IRM reflètent la morphologie macroscopique de la maladie. Elle permet de visualiser une dilatation de la paroi intestinale, probablement due à une interférence avec des innervations normales et à la régulation de la contraction des muscles lisses de la paroi intestinale dans les lésions infiltrantes diffuses.

La présence d'une masse et d'une dilatation de la paroi intestinale sans obstruction proximale de l'intestin est un signe évocateur de lymphome. Elle permet également de détecter une splénomégalie diffuse et une lymphadénopathie mésentérique et rétropéritonéale [49].

Les lésions du lymphome non hodgkinien digestif primitif apparaissent en hypo-signal en pondération T1, ne prenant pas le gadolinium et en hyper-signal en pondération T2. Cependant, l'aspect de ces lésions varie sur l'IRM. Elles peuvent être iso-intense en T1 et hypo ou iso-intense en T2. Cette différence d'intensité des images en T2 peut être justifiée par le degré de réponse inflammatoire provoquée par le lymphome.

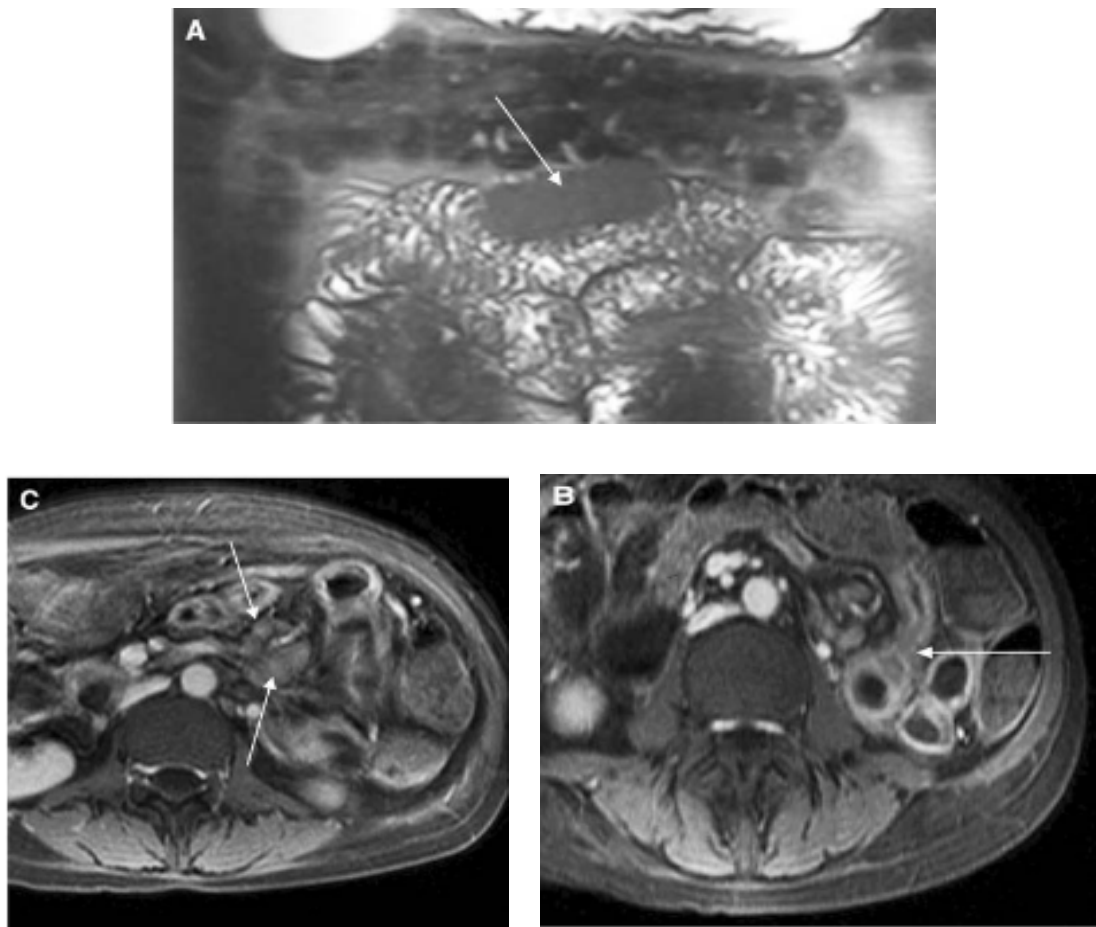


Figure 18: IRM abdominale :

(A) Coupe transversale montrant un épaissement pariétal intéressant un long segment de jéjunum, à bord lisses avec rétrécissement de la lumière intestinale

(B;C) Coupes transversales objectivant un léger épaissement de la paroi avec des ganglions mésentériques [49].

g. La tomographie par émission de positrons :

Elle permet une évaluation métabolique (tomographie par émission de positons) qui précisera le stade de la maladie. En outre, le volume métabolique tumoral total (TMTV) initial est corrélé au pronostic global du lymphome même si cette analyse n'est pas toujours accessible en routine.

La régression des hypermétabolismes initiaux en cours de traitement, évalué par une tomographie intermédiaire (après 2 ou 4 cures de chimiothérapie en fonction des pratiques des centres) possède une valeur pronostique très forte, qu'elle soit évaluée par échelle semi-quantitative (échelle de Deauville) ou quantitative (DeltaSUV) [51].

La tomographie par émission de positons utilisant le 18-fluorodésoxyglucose est devenue un outil d'imagerie largement utilisé pour l'évaluation initiale de la réponse thérapeutique dans les lymphomes malins non hodgkiniens, permettant d'adapter l'attitude thérapeutique au risque évolutif [50].

La tomographie par émission de positons au 18F-fluorodésoxyglucose (18F-FDG PET) est préférée aux tomodensitométries pour le traitement. En général, la majorité des lésions du LTAE sont hypermétaboliques.

Dans une étude portant sur 38 patients, la tomographie par émission de positons utilisant le 18-fluorodésoxyglucose (18F-FDG PET) avait une meilleure sensibilité par rapport à la tomodensitométrie seule, en particulier pour les maladies extra-ganglionnaires. Néanmoins, jusqu'à 8% des cas peuvent ne pas présenter de lésions avides de fluorodésoxyglucose (FDG) [29].

III.3 Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel du lymphome T associé à une entéropathie se fait avec les autres types de lymphomes T périphériques :

- Le lymphome T monomorphe épithéliotrope intestinal se différencie du LTAE par:
 - Une absence d'association avec la maladie cœliaque ;
 - Une fréquence plus élevée dans les pays asiatiques que dans les pays d'Europe du Nord ;
 - Des lésions de l'intestin grêle, qui présentent peu ou pas de cellules inflammatoires et de nombreux LIE d'apparence normale, de taille petite à moyenne, qui expriment CD56 mais pas nécessairement CD30.

Cependant, les anomalies génétiques trouvées dans le lymphome T intestinal épithéliotrope monomorphe présentent beaucoup de similitudes avec celles du LTAE [52][53]

- Le lymphome extranodulaire à cellules NK/T touche rarement l'intestin grêle, mais quand c'est le cas, il peut avoir des caractéristiques similaires à celles du LTAE.

Il se distingue facilement par :

- La détection du virus d'Epstein-Barr dans la majorité des cellules tumorales ;
- La localisation fréquente des lésions dans la cavité nasale, le pharynx, le poumon, la peau ou d'autres tissus [2].

- Le lymphome périphérique à cellules T non spécifié autrement (PTCL-NOS) et le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) sont des ensembles hétérogènes de lymphomes agressifs à cellules T de morphologie variable. À la différence des LTAE, ils ne sont pas associés à la MC et se présentent rarement comme un lymphome intestinal sans atteinte des tissus extra-intestinaux [53].
- Le trouble lymphoprolifératif indolent à cellules T du tractus gastro-intestinal (ITCLD-GT) est une maladie rare, lentement progressive et potentiellement pré-maligne. Il peut être confondu avec le LTAE, notamment en ce qui concerne la gravité de ses symptômes, l'aspect macroscopique des lésions intestinales et la présence dans celles-ci de cellules T présentant des réarrangements monoclonaux de leur TCR ainsi que des anomalies génétiques dans la voie de signalisation JAK / STAT. Il se distingue du LTAE par :
 - Une absence d'association avec la maladie cœliaque ;
 - Des lésions souvent symptomatiques du tractus gastro-intestinal supérieur (estomac, œsophage et pharynx) ;
 - Des cellules T exprimant le CD3 (plutôt que l'iCD3), mais pas le CD56 [53][55].
- Les lymphomes à grandes cellules sont à différencier des carcinomes indifférenciés :
 - Le carcinome indifférencié est caractérisé par des cellules irrégulières (parfois cohésives), avec des noyaux angulaires de différentes tailles ;
 - Les anticorps anti-cytokératine sont positifs en cas de carcinome indifférencié [82].

IV. LE BILAN D'EXTENSION: [56]

Le bilan d'extension doit être systématique, à la recherche d'une atteinte viscérale ou ganglionnaire à distance associée. L'évaluation de l'extension à distance doit comprendre la recherche d'une atteinte ganglionnaire périphérique ou profonde (TDM thoracique et abdominopelvienne).

Une atteinte du reste du tube digestif est recherchée systématiquement par une endoscopie digestive haute et basse, avec la réalisation de biopsies sur toute anomalie suspecte et systématiques dans l'iléon. L'examen oto-rhino-laryngologique doit être complété par un scanner du cavum voire une endoscopie. Une biopsie médullaire est également indispensable.

Le bilan d'extension locorégionale du lymphome peut se révéler important dans le choix de la stratégie thérapeutique. L'hypertrophie ganglionnaire n'est pas toujours synonyme d'invasion lymphomateuse et, à l'inverse, des ganglions de taille quasi normale peuvent être tumoraux. La ponction cytologique guidée par scanner ou échographie d'un ganglion profond ou d'une masse abdominale peut permettre d'en déterminer la nature. L'écho-endoscopie de l'estomac ou du colo-rectum permet de préciser l'infiltration de la paroi par le lymphome.

Tableau 4: bilan à réaliser lors de la découverte d'un lymphome intestinal [56]

Examen clinique	<ul style="list-style-type: none"> - Age, poids, taille, index d'activité OMS - Adénopathies superficielles, foie, rate - Examen oto-rhino-laryngologique - Signes généraux
Sang	<ul style="list-style-type: none"> - Hémogramme, Biologie hépatique, Électrophorèse ± immunofixation des protides, lactate deshydrogénase, bêta-2-microglobuline, ionogramme, créatinine, calcium, phosphore, acide urique - Sérologies HIV et hépatites virales
Tube digestif	<ul style="list-style-type: none"> - Œso-gastroduodénoscopie, iléo-coloscopie, Transit du grêle, voire entéroscopie - Écho-endoscopie (estomac)
Autres investigations	<ul style="list-style-type: none"> - Tomodensitométrie abdomino-pelvienne et thoracique, Fibroscopie et/ou Tomodensitométrie du cavum, biopsie médullaire - Liquide céphalo-rachidien : étude par cyto-centrifugation - Électrocardiogramme avant anthracyclines avec échographie ou fraction d'éjection isotopique

V. TRAITEMENT :

V.1 But du traitement :

- Eradiquer la tumeur par une exérèse à visée curative;
- Obtenir une rémission complète et éviter les récurrences par une chimiothérapie systémique;
- Prévenir et traiter les complications liées aux lymphomes ;
- Et enfin, contrôler l'évolution de la maladie cœliaque par un traitement symptomatique et correction des déficits.

V.2 Traitement du lymphome :

Un traitement standard validé du lymphome intestinal chez les patients atteints de maladie cœliaque fait encore défaut. La faible incidence de cette malignité, le large spectre de sa présentation clinique, son diagnostic complexe et le statut de performance souvent médiocre de l'hôte en raison de la dénutrition, entravent le développement d'essais cliniques prospectifs contrôlés ou randomisés. [1]

Moyens et indications :

1. La chirurgie :

Le rôle thérapeutique de la chirurgie réside dans la réduction locale et la résection des masses tumorales à haut risque d'obstruction, d'hémorragie ou de perforation, qui pourraient devenir plus élevés pendant la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Les formes compliquées sont souvent révélatrices d'un lymphome sous-jacent, et la chirurgie d'urgence qui s'ensuit a également un rôle diagnostique important.

Un éventuel inconvénient de la chirurgie intestinale a été indiqué dans le démarrage tardif de la chimiothérapie, notamment en cas de fistules ou d'infections postopératoires ou de problèmes de cicatrisation. Les données issues de rapports sur des cas isolés ou sur quelques patients suggèrent un meilleur pronostic et un risque mineur de perforation chez les patients ayant subi une résection complète par rapport à ceux qui ont une maladie résiduelle [38].

a. Voies d'abord:

- **Laparotomie [60] :**

L'incision la plus fréquemment utilisée est l'incision médiane, qui permet une meilleure exploration de la cavité abdominale et la possibilité d'une extension à la demande.

- **Cœlioscopie [61] :**

La résection des tumeurs de l'intestin grêle par laparoscopie suit les mêmes principes que la chirurgie à ciel ouvert, mais des différentes techniques peuvent être exigées afin de réaliser cette laparoscopie.

L'exploration est la première étape et comprend une recherche de métastases suivie par une évaluation de la tumeur primaire.

b. Principes [60] :

- a. **Exploration de la cavité abdominale :** Elle permet de rechercher des métastases à distance (métastases hépatiques, adénopathies,

carcinose péritonéale, ...), de palper l'ensemble de l'intestin et d'évaluer l'adhérence de la masse tumorale au plan pariétal mais surtout au plan postérieur (voies urinaires, bloc duodéno-pancréatique).

- b. **Procédures chirurgicales** : Résection de la tumeur avec une marge distale et proximale, une marge circonférentielle saine ainsi qu'une exérèse en bloc du mésentère en attente avec un repérage du pédicule vasculaire (ganglions distaux) et réalisant un curage ganglionnaire locorégional.

La marge de tissu sain nécessaire dépend du siège de la tumeur, de la taille tumorale et de son degré d'agressivité : cinq centimètres en général mais elle peut être plus importante. Avec une large exérèse du mésentère en regard (curage des ganglions épi et para-mésentérique).

c. **Types de résections [62] :**

Duodénum : Elle dépend du siège et du stade de la tumeur :

La duodénopancréatectomie céphalique est indiquée en cas de tumeurs siégeant au niveau de la deuxième partie du duodénum et en cas de tumeurs infiltrantes proximales et distales. Un curage ganglionnaire régional doit être réalisé, emportant les relais péri-duodénaux et péri-pancréatiques antérieurs et postérieurs, hépatiques, du bord droit du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure. Un curage ganglionnaire étendu n'est pas recommandé.

La résection segmentaire du duodénum est possible en cas de tumeur proximale (première portion du duodénum) ou distale (troisième portion du duodénum, à gauche de l'artère mésentérique supérieure), non infiltrante ou en cas de tumeur de l'angle duodéno-jéjunal.

Jéjunum et iléon : résection segmentaire associée à un curage ganglionnaire et à une anastomose jéjuno-jéjunale ou iléo-iléale.

Dernière anse iléale ou valvule iléo-caecale : résection iléo-caecale ou hémicolectomie droite avec résection de l'anse iléale atteinte et ligature de l'artère iléo-colique à son origine, permettant un curage ganglionnaire.

- Indications de la chirurgie:

En raison de la localisation intestinale du lymphome et de sa présentation clinique, la chirurgie est parfois nécessaire (68% des cas de la série du GELD) dans un but diagnostique et/ou pour traiter une complication inaugurale : perforation ou hémorragie [78].

2. Chimiothérapie [38] :

La chimiothérapie multidrogue à dose standard est le traitement le plus largement utilisé en pratique clinique pour les lymphomes intestinaux. Cependant, une fois le diagnostic établi, la chimiothérapie ne peut être administrée dans plus de 50% des cas en raison d'un état de performance faible. Ce faible état de performance est principalement dû à une MC réfractaire, une dissémination du lymphome et souvent un âge avancé. En outre, 50 % des patients qui commencent une chimiothérapie ne parviennent pas à la poursuivre en raison de complications, de rechutes ou de toxicité iatrogène.

Seuls 35% à 40% des patients qui terminent le cycle complet de la chimiothérapie obtiennent une rémission complète. Le taux de réponse global varie de 40% à 60%, avec un avantage léger pour les patients atteints d'un lymphome à un stade précoce par rapport à ceux atteints de la maladie à un stade avancé.

Tableau 5: Exemples d'associations médicamenteuses utilisées pour le traitement du LTAE

CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone

BACOP : bléomycine, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine et prednisone

ProMACE-MOPP : prednisone, doxorubicine, cyclophosphamide, étoposide, méchloréthamine, vincristine et procarbazine

VAMP : vincristine, doxorubicine, méthotrexate à forte dose et prednisolone

PEACE-BOM : prednisolone, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide-bleomycin, vincristine, and methotrexate

CHOEP : CHOP avec étoposide

EPOCH-ICE : étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide et doxorubicine-ifosfamide, carboplatine et étoposide

MACOP-B : méthotrexate, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone et bléomycine

CHOP-ESHAP : CHOP avec étoposide, méthylprednisolone, cytarabine et cisplatine

Indications de la chimiothérapie :

Le traitement du LTAE est essentiellement basé sur la chimiothérapie. Elle doit être systématique et précoce avec ou sans chirurgie préalable. L'obtention d'une rémission complète est plus fréquente chez les patients en stade I / II : 50 à 80 % de rémission complète pour la meilleure série publiée, vs 0 à 11 % pour les stades III /IV [22].

Le traitement du LBDGC repose principalement sur la chimiothérapie. Cette dernière associant le Rituximab® (anticorps anti CD20) au protocole CHOP soit R-CHOP est le traitement de référence pour ces formes chimiosensibles. Cette combinaison laisse espérer une rémission complète dans plus de 90% des cas [78].

3. Radiothérapie :

Très peu de données ont été rapportées dans la littérature pour illustrer l'impact et l'efficacité de la radiothérapie dans le traitement du LTAE. La radiothérapie est rarement indiquée dans le traitement des patients atteints de LTAE. Elle peut être utilisée en complément de la chirurgie ou de la chimiothérapie systémique à dose conventionnelle contenant des anthracyclines [38].

Dans la série de Novakovic et al, six des onze patients qui ont terminé les cures de chimiothérapie (quatre avec une rémission complète, deux avec une réponse partielle) ont ensuite été traités par radiothérapie. Tous ont obtenu une rémission complète [38].

La place de la radiothérapie adjuvante, dans le traitement de première intention du LBDGC n'a pas été démontrée [79].

4. Autogreffe de cellules souches périphériques [29] :

Le rôle de la consolidation avec autogreffe en première rémission est controversé, tout comme d'autres stratégies à dose intensifiée. Un grand essai clinique multicentrique a été mené, par le Nordic Lymphoma Group, afin d'évaluer l'efficacité du traitement d'induction (six cycles de CHOEP) suivi d'une autogreffe de cellules souches chez des patients atteints d'un lymphome périphérique à cellules T nouvellement diagnostiqué, dont 21 présentaient un LTAE. Les valeurs de survie globale et de survie sans progression à cinq ans, chez les patients atteints du LTAE, étaient respectivement de 48% et 38%.

Le Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG) a réalisé une étude prospective sur 54 patients atteints de LTAE. Cette étude a révélé une médiane de survie sans progression d'environ trois mois et une survie globale de sept mois. Dans le cadre de l'étude pilote, 26 patients ont essayé un schéma de chimiothérapie intensive, IVE (ifosfamide, étoposide, épirubicine) avec méthotrexate à haute dose (MTX), suivi par une autogreffe de cellules souches. Ce groupe a obtenu des résultats nettement meilleurs (une survie sans progression à cinq ans de 52 % et une survie globale de 60%) par rapport au groupe historique de patients traités par chimiothérapie conventionnelle à base d'anthracycline.

Bien que ces résultats soient regroupés à partir de petites séries, ils sont considérés comme favorables comparés aux données historiques. Ces données laissent espérer que la chimiothérapie intensive suivie de l'autogreffe de cellules souches chez les patients éligibles peut conduire à une rémission durable.

5. Nouvelles pistes thérapeutiques:

Il est évident que de meilleurs traitements pour les patients atteints de lymphomes intestinaux sur MC sont nécessaires. En particulier, étant donné le mauvais état de performance des patients, l'identification d'agents chimiothérapeutiques non conventionnels, bien tolérés, peuvent être intégrés dans les thérapies de première ligne. Ces agents sont essentiels pour améliorer le traitement de ces patients.

Les patients doivent avoir la possibilité de participer à un essai thérapeutique (si un tel essai existe). Le meilleur traitement du lymphome à grandes cellules n'est pas définitivement établi et les évolutions dans ce domaine sont rapides. La participation à un essai permet au patient de bénéficier des options thérapeutiques les plus récentes et donc d'une meilleure prise en charge.

Le Rituximab :

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. Il agit par trois mécanismes principaux: l'inhibition directe de la croissance cellulaire, l'induction de l'apoptose et la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps [80].

Le brentuximab vedotin (BV):

Le brentuximab vedotin est un immuno-conjugué composé d'un anticorps monoclonal chimérique anti-CD30, associé à un agent cytotoxique antimicrotubule: le monométhyl auristatin E (MMAE) [57]. Il entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose de la cellule tumorale porteuse de l'antigène CD30. La plupart des cas de LTAE expriment le CD30 sur une partie des cellules tumorales, ce qui fait du brentuximab vedotin un agent prometteur. Les effets

indésirables sont également tolérables, la neuropathie périphérique étant la plus fréquemment signalée [29].

Les données préliminaires concernant un nombre limité de patients atteints de LTAE, décrites par Malamut et al., montrent qu'un traitement par plusieurs agents consistant en une chimiothérapie intensive combinée à un anti-CD30, suivie d'une consolidation par BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine, melphalan) et d'une autogreffe de cellules souches, est sûr et efficace, même si un suivi plus long est nécessaire. Le Réseau européen de référence pour les maladies coéliquales suggère de mettre en œuvre une stratégie de traitement uniforme en Europe, incluant la brentuximab vedotin [58].

Inhibiteurs d'histone désacétylases [29] :

Les inhibiteurs d'HDAC (HDACi) induisent l'acétylation des histones, l'expression tardive des gènes suppresseurs de tumeurs et provoquent l'arrêt du cycle cellulaire. L'histone désacétylase de classe 1 (HDAC1), en particulier, s'exprime davantage dans le lymphome t périphérique (PTCL), ce qui suggère une sensibilité aux inhibiteurs d'HDAC. La romidepsine, le vorinostat, le bélinostat et le panobinostat sont des exemples d'inhibiteurs d'HDAC. Ce sont des agents prometteurs pour le LTAE en raison des nombreuses mutations des gènes modificateurs de la chromatine dans la maladie. Des essais préliminaires semblent suggérer que la romidepsine en combinaison avec d'autres agents serait plus efficace que la romidepsine en monothérapie.

Inhibiteur de PI3K:

Les phosphoinositide-3-kinases (PI3K) sont cruciales dans la signalisation cellulaire. Elles assurent la régulation de plusieurs fonctions cellulaires. Les isoformes phosphoinositide-3-kinases δ et γ (PI3K- δ et PI3K- γ) sont importantes pour la croissance et la survie de certaines tumeurs malignes à cellules T. Le duvelisib est un inhibiteur oral de la PI3K- δ et de la PI3K- γ qui s'est révélé efficace dans divers essais pour le lymphome T périphérique [29].

Dans l'étude de phase 1 sur le duvelisib, une rémission complète a été observée chez le seul patient atteint de LTAE. Un autre essai prometteur concerne le test du duvelisib en association avec la romidepsine ou le bortézomib dans le lymphome T périphérique récidivant / réfractaire, y compris le LTAE [29].

Inhibiteurs du protéasome :

Les données préliminaires du LTAE montrent une augmentation de l'expression des gènes cibles du NF-KB, qui entraîne probablement une augmentation de l'activité du NF-KB (nuclear factor-kappa B) dans les cellules du LTAE [29]. L'inhibition du protéasome entraîne un blocage des cellules tumorales dans le cycle cellulaire. Ce blocage permet de réduire la prolifération cellulaire en provoquant une accumulation de protéines « anormales » afin d'induire l'apoptose des cellules [59].

Une étude de De Baaij et al. a révélé que l'expression de Noxa était significativement diminuée dans les cellules du LTAE par rapport aux échantillons de donneurs sains. Le bortézomib a provoqué l'apoptose dans tous les échantillons de cellules du LTAE testés, qui semblait être due à une régulation positive de Noxa. Le bortézomib a donc été étudié en monothérapie et en association avec des agents tels que le duvelisib "inhibiteur de la PI3K" [29].

Agents immunomodulateurs [29] :

Le lénalidomide est un analogue de la thalidomide. Il agit en inhibant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), en activant les cellules NK et les lymphocytes T et en modulant diverses cytokines. Grâce à ces mécanismes, il est capable de cibler à la fois les cellules néoplasiques et le microenvironnement de la tumeur.

Alemtuzumab :

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible le CD52. Il a été testé avec un certain succès chez les patients atteints de lymphome T périphérique. Lors d'un essai associant l'alemtuzumab et le protocole CHOP, le seul patient atteint de LTAE a initialement obtenu une réponse complète, puis il est décédé d'une maladie évolutive peu après. Un rapport de cas d'un patient atteint de LTAE ayant répondu à l'alemtuzumab a été publié, mais aucune donnée provenant de grands essais prospectifs n'est disponible à ce jour [29].

V.3 Traitement symptomatique [22]:

Le traitement symptomatique est tout aussi fondamental. Les patients peuvent décéder aussi bien des complications annexes que du lymphome non hodgkinien en lui-même. Le traitement comprend:

- un support nutritionnel entéral et/ou parentéral au moindre signe carenciel, situation en fait quasi constante avec mise en place de soins à domicile.
- le suivi rapproché et une prise en charge précoce des différentes complications possibles :

- infectieuses: prescription systématique de GCSF (facteur de croissance des granuleux) pour les chimiothérapies aplasiantes et traitement antibiotique précoce des translocations bactériennes digestives s'agissant de la porte d'entrée infectieuse principale;
- dénutrition: prévention et soins d'escarres, traitement de l'ostéoporose, vitaminothérapie), digestives (mucite, diarrhée, perforation, hémorragie...).

La prise en charge de l'entéropathie sous-jacente [22]:

La prise en charge de l'entéropathie sous-jacente doit être maintenue ou instaurée (lorsque l'entéropathie était méconnue au préalable) avec un suivi rigoureux. Le régime sans gluten est impératif pour lutter contre la malabsorption et maintenir un état nutritionnel le plus satisfaisant possible. La réponse au régime sera contrôlée par les marqueurs nutritionnels, les sérologies cœliaques et l'endoscopie digestive avec biopsies systématiques. Le régime sans gluten doit être maintenu même en cas d'évolution vers une sprue réfractaire, caractérisée par une résistance au régime.

En effet, dans ce cas, on ignore si la persistance de l'exposition au gluten favorise l'évolution vers le LTAE. On peut aussi s'interroger sur son impact pronostic direct dans la réponse au traitement de LTAE et sur son rôle éventuel dans la prévention des rechutes. Là encore, la sprue réfractaire sera surveillée par une endoscopie digestive avec biopsies systématiques et idéalement la quantification et phénotypage des lymphocytes intra-épithéliaux par cytométrie en flux.

Facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques sont importants et permettent de prévoir dans une certaine mesure, l'évolution du lymphome et l'efficacité du traitement. Ils témoignent de l'agressivité du lymphome et de son extension, ainsi que de la capacité du patient à tolérer la maladie ou les effets secondaires du traitement. Ils sont étudiés lors du bilan initial du lymphome, dont les plus pertinents permettent d'adapter le traitement [63].

Les facteurs liés à l'hôte :

L'âge :

Il est considéré dans toutes les études comme l'un des facteurs pronostiques les plus importants. Plus l'âge est avancé, moins le pronostic est bon (Avec une limite bon/mauvais pronostic fixée à 60 ans).

La principale raison du mauvais pronostic lié à l'âge avancé est la moins bonne tolérance des chimiothérapies, qui amène à des réductions de doses utilisées.

Les essais de traitement des lymphomes du sujet âgé à des doses conventionnelles ont montré la possibilité d'obtenir des taux de rémission complète comparables à ceux des plus jeunes, mais la survie reste courte en raison de l'évolution du lymphome lui-même, des complications du traitement et des accidents indépendants de la maladie [64].

Les signes généraux (signes B)

Une fièvre supérieure à 38 °C, des sueurs nocturnes profuses et un amaigrissement de 10 % du poids du corps sont des facteurs de mauvais pronostic.

La performance status (PS): [63]

L'état général du patient au moment du diagnostic est également un facteur important, car il reflète sa capacité à supporter la maladie. Afin de pouvoir évaluer l'état général, des « échelles de performance » ont été élaborées. La plus utilisée est l'échelle ECOG, dont le score varie de 0 à 4:

Tableau 6: Echelle ECOG d'activité (performance status) [63]

Grade	Description
0	Pas d'atteinte de l'état général. Le patient mène une vie normale.
1	Le patient est fatigué mais peut faire la plupart des gestes de la vie quotidienne.
2	Fatigue obligeant le patient à se coucher dans la journée.
3	Le patient reste alité plus de la moitié de la journée.
4	Le patient ne se lève plus.

L'altération de l'état général est un facteur de mauvais pronostic, la limite étant fixée à deux.

Le syndrome inflammatoire biologique et particulièrement l'hypoalbuminémie « 35 g/l »

L'existence d'un syndrome inflammatoire biologique et/ou d'une hypoalbuminémie est de pronostic péjoratif. [65;66]

Les facteurs liés à la tumeur :

Stade d'extension de la maladie :

Il a une grande valeur pronostique et représente l'un des paramètres principaux qui conditionnent le choix du traitement.

La classification d'ANN ARBOR modifiée selon MUSSHOFF permet de définir le stade d'extension du lymphome. Les formes localisées (I et II) ont habituellement un meilleur pronostic que les lymphomes disséminés (III et IV).

La technique de cette classification, si elle ne prend pas en compte les modifications apportées par MUSSHOFF, n'est pas appropriée aux lymphomes primitifs du tube digestif, dans la mesure où elle regroupe en un même stade « stade IV » des formes avec une signification pronostique péjorative qui ne correspond plus à la réalité. Cette classification a donc été adaptée en ajoutant la lettre « E », en raison du caractère « extra-ganglionnaire » de l'atteinte initiale qui permet de classer les patients des différents stades allant du stade IE au stade IVE [67].

Tableau 7: Classification d'Ann Arbor modifiée par Musshoff pour le tube digestif
(Musshoff 1977) [68] :

Stade IE	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 IIIIE= atteinte des seuls ganglions contigus stade II2E= atteinte des ganglions régionaux non contigus.
Stade IIIIE	Atteinte localisée du tube digestif associée à une atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme .*
Stade IV	Atteinte d'un ou plusieurs organes extra-ganglionnaires et/ou extra-abdominale +/- atteinte ganglionnaire notamment superficielle associée.

*stade III généralement non rencontré dans les lymphomes digestifs.

La stadification du lymphome gastro-intestinal est un sujet de débat en raison des différents systèmes de stadification disponibles. Bien que la classification d'Ann Arbor modifiée soit faisable et pertinente pour le pronostic, certains inconvénients, en termes d'infiltration disséminée et incurable du tractus gastro-intestinal ont incité à développer le système de stadification de Paris. Ce système permet de différencier les manifestations de lymphomes à distance en fonction de l'organe impliqué et subdiviser davantage l'implication des ganglions lymphatiques [69].

PARIS staging system pour les lymphomes gastro-intestinaux :

Nouvelle classification élaborée par le groupe européen, EGILS (European Gastro-Intestinal Lymphoma Study group), adaptée au tube digestif (Ruskoné-Fourmestreaux, 2003) [68].

Tableau 8: PARIS staging system pour les lymphomes gastro-intestinaux

Stade	lymphomes gastro-intestinaux
TX TO T1m T1sm T2 T3 T4	extension non précisée pas de lymphome atteinte muqueuse atteinte s/ muqueuse atteinte de musculaire muqueuse et s/séreuse atteinte de la séreuse extension séreuse et au-delà vers les organes de voisinage
NX NO N1 N2 N3	envahissement ganglionnaire non connu pas d'envahissement ganglionnaire envahissement ganglionnaire régional envahissement ganglionnaire abdominal à distance envahissement ganglionnaire extra abdominal
MX MO M1	bilan d'extension non connu pas d'autre localisation métastatique 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 B0 B1	moelle non explorée pas d'atteinte médullaire infiltration médullaire

Extension pariétale du lymphome :

La taille de la masse tumorale mesurée au scanner :

Plus la masse tumorale est élevée, plus le pronostic est péjoratif. La limite étant fixée à sept ou dix centimètres selon les auteurs (=bulky disease). [65;66].

Paramètres biologiques :

Une augmentation du taux de lactico-déshydrogénase (LDH) sérique dans les formes de haute malignité et/ou de la bêta-2 microglobulinémie évoque une croissance rapide et/ou une grande masse tumorale [56].

Index pronostiques :

Les index pronostiques sont des combinaisons de facteurs pronostiques qui permettent d'établir un score dont le but est de prévoir l'évolution du lymphome et donc de déterminer le meilleur traitement à entreprendre.

Index pronostique international (IPI) :

L'IPI a été établi à partir d'une étude internationale menée par les plus grands groupes d'étude sur les lymphomes à partir des données de plus de 4000 malades. Cet index est très largement utilisé. Les éléments retenus comme étant les plus importants sont :

Tableau 9: Index pronostique international (IPI)

Index pronostique international (IPI) [63]
<ul style="list-style-type: none">• L'âge (moins de 60 ans / plus de 60 ans)• Le taux de LDH (normal / élevé)• L'état général (ECOG 0-1 / 2-4)• Le stade (I-II / III-IV)• Le nombre d'atteinte des organes (0 ou 1 / plus de 1)
<p>Pour calculer l'IPI on additionne le nombre de facteurs défavorables, il varie donc de 0 à 5.</p> <ul style="list-style-type: none">• risque faible: 0 à 1 facteur• risque intermédiaire faible: 2 facteurs• risque intermédiaire élevé : 3 facteurs• risque élevé: 4 à 5 facteurs.

Indice pronostique du LTAE (EPI) :

Les indices de pronostiques utilisés pour les lymphomes agressifs, tels que l'indice pronostique international (IPI) et l'index pronostique des lymphomes T périphériques (PIT), ont une valeur prédictive limitée. Une étude rétrospective multicentrique portant sur 92 patients atteints de LTAE aux Pays-Bas, en Angleterre et en Écosse a permis de découvrir un nouveau modèle de pronostic validé qui permet de mieux stratifier les patients en fonction des résultats de survie.

Il est intéressant de noter que la présence de symptômes B (définis comme une fièvre avec une température ≥ 38 °C (100,4 °F) et/ou des sueurs nocturnes) s'est avérée être un prédicteur défavorable important pour la survie globale. Le nouvel indice de pronostic du LTAE, composé de variables IPI et de la présence de symptômes B, stratifie les patients en trois groupes de risque :

- un groupe à haut risque, caractérisé par la présence de symptômes B, indépendamment du score IPI (survie globale médiane de deux mois) ;
- un groupe à risque intermédiaire, comprenant des patients sans symptômes B et un score IPI \geq deux (sept mois) ;
- un groupe à faible risque, représentant des patients sans symptômes B et un score IPI de zéro à un (34 mois). [29]

L'index pronostique international (IPI) et l'indice de pronostic pour le lymphome périphérique à cellules T (PIT) ont une valeur prédictive limitée pour l'issue du **LTAE**. L'objectif de cette étude était de développer et de valider un modèle de pronostic pour le LTAE, qui peut identifier les patients à haut risque qui ont besoin d'un traitement plus agressif. [70]

Paramètres liés au traitement :

La rémission complète est définie comme la disparition de toute masse tumorale initialement mesurable, la disparition sur de multiples biopsies endoscopiques de toute infiltration lymphomateuse ainsi que l'absence de lésion nouvelle confirmée au bout de quatre semaines. C'est un critère clinique qui permet d'évaluer l'efficacité d'un traitement, en apportant des informations plus rapides que l'analyse des données de survie globale et justifiant ainsi son utilisation aux essais thérapeutiques.

L'objectif des protocoles thérapeutiques est d'obtenir une rémission complète qui permet d'améliorer la survie à long terme des patients. Après une cure, il est parfois difficile d'affirmer la rémission complète, mais la constatation d'une réponse supérieure à 50 % est très prometteuse [83]. La régression des anomalies histologiques peut être obtenue entre le sixième et le dix-huitième mois suivant le traitement. La rémission ne pourra être affirmée qu'en cas d'absence de prolifération lymphomateuse à l'histologie constatée lors de deux contrôles successifs.

Dans les séries où les patients ont été traités avec une chimiothérapie combinée dans l'intention de poursuivre une transplantation autologue en première rémission, la survie médiane et la survie sans progression des patients atteints de LTAE imitent celles des autres lymphomes à cellules T [29].

Dans une étude rétrospective, publiée en 2010, portant sur des patients atteints de lymphome et de maladie cœliaque. Halfdanarson et al, ont constaté un meilleur pronostic pour les patients atteints de lymphome à cellules B que pour les patients atteints de lymphome à cellules T. Le traitement du lymphome à cellules T reste insatisfaisant selon cette étude [81].

Surveillance:

Le but de la surveillance, une fois la rémission obtenue, sera de détecter précocement les rechutes et de surveiller l'apparition des complications tardives du traitement.

La surveillance devra être plus rapprochée pendant les deux premières années, puis s'espacer par la suite. Les contrôles endoscopiques doivent être effectués tous les quatre mois durant la première année, puis tous les six mois

pendant deux ans. Ces patients feront l'objet d'un suivi annuel à la fois clinique et endoscopique avec biopsies pendant au moins dix ans.

Lorsqu'un signe tumoral apparaît, de nouvelles biopsies doivent être effectuées, dès que cela est possible, pour confirmer la rechute et détecter une modification de type histologique du lymphome.

Risque de rechute :

Dans une grande série de lymphomes intestinaux, le risque de rechute s'est avéré être significativement plus élevé chez les patients présentant initialement un mauvais état général et nutritionnel, un lymphome de stade avancé, perforation, histologie de haut grade, un taux élevé de lactico-déshydrogénase (LDH) et des tumeurs multiples [71].

Surveillance des effets secondaires tardifs :

Le succès du traitement des lymphomes non hodgkiniens est plus récent que celui obtenu dans la maladie de Hodgkin. Par conséquent, leurs effets à long terme sont moins connus.

Cependant, il semble que les complications tardives sont moins courantes dans le lymphome non hodgkinien, en raison de la moindre utilisation des agents alkylants et de la radiothérapie. Néanmoins, l'introduction d'agents alkylants à forte dose dans les schémas thérapeutiques doit être prudente, nécessitant la recherche de complications à distance qui ne sont pas exceptionnelles (Comme les myélodysplasies et néoplasies vésicales).

Il semble aussi exister une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, probablement due à l'utilisation d'anthracyclines.

Pour conclure, les nombreuses incertitudes qui persistent, concernant les possibilités thérapeutiques et les effets à long terme du traitement, expliquent l'impérieuse nécessité d'inclure les patients atteints de lymphome dans les essais thérapeutiques qui permettent de garantir un suivi de qualité et de faire progresser les connaissances.

Conclusion

Les lymphomes intestinaux sont des complications très rares de la maladie cœliaque. Le lymphome T associé à une entéropathie est la forme la plus courante et la mieux caractérisée.

Cette tumeur dérive de la transformation néoplasique de lymphocytes T intra-épithéliaux aberrants qui apparaît chez des patients atteints de maladie cœliaque ne répondant pas au régime sans gluten.

La mauvaise observance du régime sans gluten, l'homozygotie HLA – DQ2 et le diagnostic tardif de la MC sont reconnus comme des facteurs de risque d'évolution maligne de la maladie cœliaque.

La symptomatologie clinique du LTAE est non spécifique et très variable, allant de la malabsorption et de la douleur abdominale aux urgences chirurgicales (péritonite, occlusion intestinale, hémorragie digestive...).

Les avancées techniques des explorations au cours de ces dernières années, notamment la vidéo capsule endoscopique, l'entéroscopie à double ballon et l'entéroscanner permettent de visualiser l'ensemble de l'intestin grêle et de détecter le lymphome intestinal à un stade plus précoce. Son diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique et immunohistochimique.

La décision thérapeutique doit tenir compte de l'âge, de l'état général du patient ainsi que du degré d'extension de la maladie.

Il n'existe pas de protocole thérapeutique validé et standardisé pour les lymphomes intestinaux sur maladie cœliaque mais la meilleure stratégie thérapeutique actuelle comprend une chimiothérapie systémique précédée de l'optimisation de l'état nutritionnel et de la résection chirurgicale.

Grâce aux nouvelles recommandations thérapeutiques, on peut espérer de meilleurs résultats en termes de survie.



Résumés

RESUME

Titre : Lymphome du grêle sur maladie cœliaque

Auteur : ZEHHAF Firdaous

Rapporteur : Pr MSSROURI Rahal

Mots clés : Lymphome du grêle, maladie cœliaque, chirurgie, chimiothérapie.

Introduction : Le lymphome du grêle sur maladie cœliaque est rare. L'incidence annuelle varie de 0,5 à 1 par million d'habitants.

Le but de notre travail est d'analyser les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de ces tumeurs en se basant sur l'étude de deux cas avec revue de la littérature.

Matériels et méthodes : Nous rapportons deux cas de lymphome du grêle sur maladie cœliaque. Le premier cas concerne une patiente de 50 ans, suivie pour maladie cœliaque depuis un an et dont le lymphome a été révélé par des douleurs abdominales avec un syndrome anémique.

Dans l'autre cas, il s'agissait d'une patiente de 52 ans dont le diagnostic de la tumeur a été retenu à l'examen anatomopathologique sur la pièce de résection de grêle, effectuée devant un syndrome occlusif.

L'évolution a été favorable dans les deux cas avec un recul respectif de 10 et deux ans.

Conclusion et discussion :

Le lymphome du grêle est une complication rare de la maladie cœliaque. La symptomatologie clinique n'est pas spécifique et le diagnostic de certitude repose sur l'examen anatomopathologique et immunohistochimique. Le traitement principalement basé sur la chirurgie et la chimiothérapie. Le traitement préventif requiert un diagnostic précoce de la maladie cœliaque ainsi qu'un régime sans gluten strict.

ABSTRACT

Title: Small bowel lymphoma in celiac disease

Author: ZEHHAF Firdaous

Rapporteur: Pr MSSROURI Rahal

Keywords: Small bowel lymphoma, celiac disease, surgery, chemotherapy.

Introduction: The Small bowel lymphoma in celiac disease is rare. The annual incidence ranges from 0.5 to 1 per million of the population.

The aim of our work is to analyze the epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects of these tumors based on the study of two cases with a review of the literature.

Materials and methods: We have reported two cases of small bowel lymphoma in the celiac disease. The first case concerns a 50-year-old patient, followed for celiac disease for a one year and whose lymphoma was revealed by an abdominal pain with anemic syndrome.

In the other case, it was a 52-year-old patient whose diagnosis of the tumor was retained by pathological examination on the piece of small bowel resection performed in front of an occlusive syndrome.

The evolution was favorable in both cases with a respective follow-up of ten and two years.

Conclusion and discussion:

Small bowel lymphoma is a rare but serious complication of celiac disease. The clinical symptomatology is not specific and the definitive diagnosis is based on pathological and immunohistochemical examination. Treatment is mainly based on surgery and chemotherapy. Preventive treatment requires an early diagnosis of celiac disease and a strict gluten-free diet.

ملخص

العنوان: المفهوم المعوي المرتبط بداء الزلاقي

المقرر: الأستاذ مسروري رحال

المؤلف: زحاف فردوس

الكلمات الأساسية: المفهوم المعوي، داء الزلاقي، الجراحة، العلاج الكيميائي.

الهدف من الأطروحة هو تحليل الجوانب الوبائية والتشخيصية والعلاجية لهذه الأورام بناءً على دراسة حالتين مع مراجعة الأدبيات.

المواد والطرق: لقد أبلغنا عن حالتين من سرطان الغدد الليمفاوية في الأمعاء الدقيقة المتعلق بالاختلالات المناعية.

تتعلق الحالة الأولى بمریضة تبلغ من العمر 50 عامًا، متابعه منذ سنة لمرض الاضطرابات الهضمية، وتم الكشف عن ورم الغدد الليمفاوية عن طريق ألم في البطن مع متلازمة فقر الدم.

في الحالة الأخرى، المريضة تبلغ من العمر 52 عامًا تم الإبقاء على تشخيص الورم عن طريق الفحص المرضي على قطعة استئصال الأمعاء الدقيقة التي أجريت أمام متلازمة الانسداد.

كان التطور مواتياً في كلتا الحالتين مع متابعة كل منهما لمدة عشر سنوات للأولى وستنان للثانية.

الخلاصة والمناقشة:

المفهوم المعوي من المضاعفات النادرة والخطيرة لداء الزلاقي. الأعراض السريرية ليست محددة ويستند التشخيص بالأساس إلى علم التشريح والدراسة الكيميائية المناعية. يعتمد العلاج بشكل أساسي على الجراحة والعلاج الكيميائي. يتطلب العلاج الوقائي تشخيصاً مبكراً لمرض الاضطرابات الهضمية واتباع نظام غذائي صارم خالٍ من الغلوتين.

Bibliographie

- [1] Dos Santos, S., & Lioté, F. (2016). Manifestations ostéo-articulaires liées à la maladie cœliaque et aux intolérances au gluten. *Revue Du Rhumatisme Monographies*, 83(4), 218–221.
- [2] Ondrejka, S., & Jagadeesh, D. (2016). Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 11(6), 504–513. doi:10.1007/s11899-016-0357-7
- [3] Gull W. Fatty stools from disease of the mesenteric glands. *Guys Hosp Rep* 1855;1:369.
- [4] Gough KR, Read AE, Naish JM. Intestinal reticulosis as a complication of idiopathic steatorrhoea. *Gut* 1962;3:232—239.
- [5] Isaacson P, Wright DH. Malignant histiocytosis of the intestine. Its relationship to malabsorption and ulcerative jejunitis. *Hum Pathol* 1978;9:661—677.
- [6] Isaacson P, Wright DH. Intestinal lymphoma associated with malabsorption. *Lancet* 1978;1:67—70.
- [7] Isaacson PG, O'Connor NT, Spencer J, Bevan DH, Connolly CE, Kirkham N, et al. Malignant histiocytosis of the intestine: a T-cell lymphoma. *Lancet* 1985;2:688—691.
- [8] Isaacson PG, Wright D, Ralfkiaer E, Jaffe ES. Enteropathy-type T-cell lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. *World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press, Lyon; 2001. p. 208—209.

- [9] Isaacson PG, Chott A, Ott G, Stein H, Wright D, Ralfkiaer E, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, editors. World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, Lyon; 2008. p. 289—291.
- [10] Bruneau, J., Canioni, D., & Jo Molina, T. (2017). Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures : ce qui va changer dans la pratique quotidienne. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2017(488), 39–48. doi: 10.1016/s1773-035x(16)30418-x
- [11] Jean-Marc Chevalier. Le tronc. Dans ANATOMIE-Tome1. Ed. "MédecineSciences/Flammarion; p. 120-335.
- [12] Netter FH, CO JS &. Atlas d'anatomie humaine. Elsevier Health Sciences; 2019.
- [13] Catala M, André JM, Katsanis G. Histologie de l'intestin grêle. 2007. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.1.2.4.html> (consulté le 10/01/2020).
- [14] Coicnoux N. Actualité de la maladie cœliaque : priorité au régime sans gluten, 1996:p 34-35.
- [15] Verkarre, V., & Brousse, N. (2013). Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie*, 61(2), e13–e19. doi:10.1016/j.patbio.2011.03.003

- [16] Verkarre V, Brousse N. Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque et de ses complications.2012.
<https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19218.pdf> (consulté le 10/01/2020).
- [17] Green PH, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2007; 367 : 1731–1743.
- [18] Di Niro R, Mesin L, Zheng NY, et al. High abundance of plasma cells secreting transglutaminase 2-specific IgA autoantibodies with limited somatic hypermutation in celiac disease intestinal lesions. *Nat Med*; 18:441–445 (2012).
- [19] Malamut G, Cellier C. [Celiac disease]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2010 Jun;31(6):428–433.
- [20] Cerf-Bensussan, Nadine; Jabri, Bana (2001). La maladie cœliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *médecine/sciences*, 17(11), 1129–1138. doi:10.1051/medsci/200117111129
- [21] Meresse B, Malamut G, Cellier C, and Cerf-Bensussan N. La maladie cœliaque un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagénèse T. *Hépatogastrologie*, 2006. Vol. 13, No. 3: p. 223–235.

- [22] Chandesris, M.-O.; Malamut, G.; Verkarre, V.; Meresse, B.; Macintyre, E.; Delarue, R.; Rubio, M.-T.; Suarez, F.; Deau-Fischer, B.; Cerf-Bensussan, N.; Brousse, N.; Cellier, C.; Hermine, O. (2010). Lymphomes T intestinaux associés à une entéropathie (maladie cœliaque et sprue réfractaire) : présentation, diagnostic, prise en charge thérapeutique, pronostic et perspectives. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, (), S0399832010001430-. doi:10.1016/j.gcb.2010.01.021
- [23] Nijeboer P, Van Wanrooij RLJ, Tack GJ, Mulder CJJ, and Bouma G. Update on the Diagnosis and Management of Refractory Coeliac Disease. *Gastroenterology Research and Practice* Volume 2013, Article ID 518483, 9 pages.
- [24] G. Malamut ; B. Méresse ; C. Cellier ; N. Cerf-Bensussan (2009). La maladie cœliaque en 2009 : un futur sans régime. *33(8-9)*, 635-647. doi:10.1016/j.gcb.2009.07.007
- [25] Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma, French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000;356:203—208.
- [26] Bagdi E, Diss TC, Munson P, Isaacson PG. Mucosal intra-epithelial lymphocytes in enteropathy-associated T_{cell} lymphoma, ulcerative jejunitis, and refractory celiac disease constitute a neoplastic population. *Blood* 1999;94: 260—264.

- [27] Cellier C, Patey N, Mauvieux L, Jabri B, Delabesse E, Cervoni JP, et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology* 1998;114: 471—481.
- [28] Carbonnel F, Grollet-Bioul L, Brouet JC, Teilhac MF, Cosnes J, Angonin R, et al. Are complicated forms of celiac disease cryptic T-cell lymphomas? *Blood* 1998;92:3879—3886.
- [29] Stephanie Teja and Neha Mehta-Shah. Enteropathy-Associated T-Cell Lymphomas. In : Christopher Dittus. *Novel Therapeutics for Rare Lymphomas*. Suisse AG : Springer Nature, 2020, page : 197-204.
- [30] Delabie J, Holte H, Vose JM, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2011;118:148–155.
- [31] Jan M. A. Delabie. Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma. In : Molina, T. J. (Ed.). *Hematopathology. Encyclopedia of Pathology*. Suisse AG : Springer Nature,2020 , page :137-141.
- [32] Karanam, P. K., Al-Hamadani, M., & Go, R. S. (2016). Enteropathy-associated T-cell lymphoma in the US: higher incidence and poorer survival among Asians. *British Journal of Haematology*, 172(6), 990–992.
- [33] Sharaiha, R. Z., Lebwohl, B., Reimers, L., Bhagat, G., Green, P. H., & Neugut, A. I. (2011). Increasing incidence of enteropathy-associated T-cell lymphoma in the United States, 1973-2008. *Cancer*, 118(15), 3786–3792.

- [34] Verbeek WH, Van De Water JM, Al-Toma A, Oudejans JJ, Mulder CJ, Coupe VM. Incidence of enteropathy-associated T-cell lymphoma: a nation-wide study of a population-based registry in The Netherlands. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:1322–1328.
- [35] Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood.* 2010;115:3664–3670.
- [36] Gale J, Simmonds PD, Mead GM, Sweetenham JW, Wright DH. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol.* 2000;18:795–803.
- [37] De Mascarel, A., Belleanne, G., & Parrens, M. (1998). Les lymphomes de l'intestin Aspects anatomo-pathologiques. *Acta Endoscopica*, 28(5), 547–561.
- [38] Di Sabatino, A., Biagi, F., Gobbi, P. G., & Corazza, G. R. (2012). How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood*, 119(11), 2458–2468.
- [39] S. BENAMR, E. MOHAMMADINE, K. SERHANE, E. ESSADEL, K. LAHLOU, A. TAGHY, B. CHAD, A. ZIZI, A BELMAHI
Les tumeurs du grêle: à propos d'une série de 17 observations *Médecine du Maghreb* 2001 n°86

- [40] Anne d'Andon, Sabine Sarnacki, Dominique Couanet, Jacques Grill, Olivier Hartmann. Tumeur de l'intestin grêle Institut Gustave-Roussy, Juillet 2004.
- [41] Joyce AM et al. Capsule Endoscopy Findings. *Endoscopy* 2005; 37: 594_596.
- [42] Li, Zhaoshen; Liao, Zhuan; McAlindon, Mark (2014). Manuel d'endoscopie par capsule || Endoscopie par capsule du petit intestin. , 10.1007 / 978-94-017-9229-5 (chapitre 3), 47–118.
- [43] G. Gay; M. Delvaux; I. Fassler (2005). L'entéroscopie double ballon: Principes, méthodologie, résultats et indications. , 35 (3), 317–327.
- [44] Van de Water, J. M. W., Cillessen, S. A. G. M., Visser, O. J., Verbeek, W. H. M., Meijer, C. J. L. M., & Mulder, C. J. J. (2010). Enteropathy associated T-cell lymphoma and its precursor lesions. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24(1), 43–56.
- [45] Tang, Li; Huang, Liu-Ye; Cui, Jun; Wu, Cheng-Rong (2018). Effect of Double-Balloon Enteroscopy on Diagnosis and Treatment of Small-Bowel Diseases. *Chinese Medical Journal*, 131(11), 1321–1326.
- [46] Bret, P., Cuche, C., & Schmutz, G. (1989). Pathologie tumorale. *Radiologie de L'intestin Grêle*, 71–136.
- [47] Courbière, M., Valette, P. J., & Pilleul, F. (2005). Exploration radiologique de l'intestin grêle en 2005. *Acta Endoscopica*, 35(3), 285–301.
- [48] <https://jnm.snmjournals.org/content/47/10/1622>

- [49] Gabriele Masselli; Gianfranco Gualdi (2010). Evaluation of small bowel tumors: MR enteroclysis. , 35(1), 23–30.
- [50] Bordessoule, D., Jaccard, A., Chaury, M.-P., Desfougères, M., & Monteil, J. (2006). Impact de la TEP dans la prise en charge des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens. *Oncologie*, 8(4), 322–330.
- [51] Galtier, J., Parrens, M., & Milpied, N. (2020). Lymphomes T périphériques : diagnostic et prise en charge. *La Revue de Médecine Interne*.
- [52] Moffitt AB, Ondrejka SL, McKinney M, Rempel RE, Goodlad JR, Teh CH, Leppa S, Mannisto S, Kovanen PE, Tse E, Au-Yeung RK, Kwong YL, Srivastava G, Iqbal J, Yu J, Naresh K, Villa D, Gascoyne RD, Said J, Czader MB, Chadburn A, Richards KL, Rajagopalan D, Davis NS, Smith EC, Palus BC, Tzeng TJ, Healy JA, Lugar PL, Datta J, Love C, Levy S , Dunson DB, Zhuang Y, Hsi ED, Dave SS (mai 2017). "Les sous-types de lymphome T associé à l'entéropathie sont caractérisés par la perte de fonction de SETD2". *The Journal of Experimental Medicine*. 214(5): 1371-1386.
- [53] Foukas PG, de Leval L (janvier 2015). "Progrès récents dans les lymphomes intestinaux". *Histopathologie*. 66(1): 112–136. doi:10.1111 / his.12596.

- [54] Matnani R, Ganapathi KA, Lewis SK, Green PH, Alobeid B, Bhagat G (mars 2017). "Troubles lymphoprolifératifs indolents à cellules T et NK du tractus gastro-intestinal: un examen et une mise à jour". *Oncologie hématologique*. 35(1): 3–16.
- [55] Lemonnier F, Gaulard P, de Leval L (septembre 2018). "Nouvelles connaissances dans la pathogenèse des lymphomes à cellules T" (PDF) . *Opinion actuelle en oncologie* . 30 (5): 277-284.
- [56] Ruskoné-Fourmestreaux, A.; Lavergne-Slove, A.; Delmer, A. (2005). Lymphomes primitifs du tube digestif. *EMC - Hématologie*, 2(4), 259–275.
- [57] Terriou L, Bonnet S, Debarri H, Demarquette H, Morschhauser F. Brentuximab vedotin : nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge des lymphomes CD30+. *Bull Cancer* 2013 ; 100 : 775-779.
Doi : 10.1684/bdc.2013.1778
- [58] Nijeboer, P., Malamut, G., Mulder, C. J., Cerf-Bensussan, N., Sibon, D., Bouma, G., ... Visser, O. (2015). Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma: Improving Treatment Strategies. *Digestive Diseases*, 33(2), 234.
- [59] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-du-proteasome>
- [60] Adénocarcinome de l'intestin grêle.
Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Version 29/05/2009

- [61] M. PENNAZIO
L'adénocarcinome de l'intestin grêle. *Acta endoscopica* 2005;35-2
- [62] <https://www.snfge.org/content/13-adenocarcinome-de-lintestin-grele>
- [63] <https://experts-recherche-lymphome.org/sinformer-sur-le-lymphome/les-facteurs-pronostiques/>
- [64] Tilly, H. (1996). Facteurs pronostiques des lymphomes malins non hodgkiniens. *Bulletin Du Cancer/Radiothérapie*, 83(4), 254–257.
- [65] COIFFIER B.
Facteurs pronostiques dans les lymphomes non hodgkiniens. *Rev. Prat.* 1993 ; 43, 13 : 1640-1643
- [66] SOLAL-CELIGNY P., BOUABDALLAH R., GANEM G. et al.
Traitement de première intention des lymphomes non hodgkiniens à grandes cellules.in *Lymphomes*. Troisième édition. Ed. Frison-Roche, Paris, 1997 : 230-246
- [67] Seitz, J. F., Giovannini, M., Seitz, B., Monges, G., & Carcassonne, Y. (1989). Quelle est la place de l'endoscopie digestive dans le diagnostic initial et la surveillance des lymphomes malins non hodgkiniens? *Acta Endoscopica*, 19(2), 85–94.
- [68] RUSKONÉ-FOURMESTRAUX A. *Lymphomes gastro-intestinaux*. 2017.
<https://www.snfge.org/content/10-lymphomes-gastro-intestinaux>
(consulté le 10/05/2020)

- [69] Ghimire, P. (2011). Primary gastrointestinal lymphoma. *World Journal of Gastroenterology*, 17(6), 697-705.
- [70] De Baaij, L. R., Berkhof, J., van de Water, J. M. W., Sieniawski, M. K., Radersma, M., Verbeek, W. H. M., ... Cillessen, S. A. G. M. (2015). A New and Validated Clinical Prognostic Model (EPI) for Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma. *Clinical Cancer Research*, 21(13), 3013–3019.
- [71] Domizio, P; Owen, RA; Shepherd, NA; Talbot, IC; Norton, AJ (1993). Lymphome primitif de l'intestin grêle A. Étude clinico-pathologique de 119 cas. *L'American Journal of Surgical Pathology*, 17 (5), 429–442.
- [72] Howdle PD, Jalal PK, Holmes GKT, et al. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with celiac disease. *QJ Med*. 2003; 96: 345-353.
- [73] Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, et al. Malignant lymphomas in celiac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut* 2005;54:54–59.
- [74] Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005;128:S79–86.
- [75] <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2007-lyon/les-lymphomes-gastro-intestinaux-en-dehors-du-malt/>
- [76] <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/5138.pdf>

- [77] D. Collares, C. Thieblemont, V. Baud and T. J. Molina. Diffuse Large B-cell Lymphoma,NOS. In : Molina, T. J. (Ed.). Hematopathology. Encyclopedia of Pathology. Suisse AG : Springer Nature, 2020, page : 129-136.
- [78] Matysiak-Budnik, T.; Ruskoné-Fourmestraux, A. (2014). Les lymphomes de l'intestin grêle. *Côlon & Rectum*, 8(1), 19–24
- [79] http://oncologik.fr/uploads/files/Lymphome_diffus_gdes_cell.pdf
- [80] BOSLY, A (2006). Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes. *Réanimation*, 15(4), 270-277.
- [81] Halfdanarson, Thorvardur R.; Rubio-Tapia, Alberto; Ristow, Kay M. ; Habermann, Thomas M. ; Murray, Joseph A.; Vers l'intérieur, David J. (2010). Les patients atteints de maladie cœliaque et de lymphome à cellules B ont un meilleur pronostic que ceux atteints de lymphome à cellules T. 8(12), 1042-1047. doi:10.1016/j.cgh.2010.09.007
- [82] <https://docplayer.fr/28078070-Sommaire-introduction-4-etude-theorique.html>
- [83] 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.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جعل صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم:

سنة : 2021

اللمفوم المعوي المرتبط بداء الزلاقي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة فردوس زحاف
المزداة في 10 شتنبر 1992 بطنجة

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : اللمفوم المعوي؛ داء الزلاقي؛ الجراحة؛ العلاج الكيميائي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد جليل مدغري

مشرف

أستاذ في الجراحة العامة

السيد رحال مسروري

أستاذ في الجراحة العامة

عضو

السيد أحمد جهيد

أستاذ في علم التشريح الدقيق