

LISTE DES ABREVIATIONS

ADH	: Antidiuretic hormone
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
BALT	: Bronchias associated lymphoid tissu
BOM	: Biopsie ostémédullaire
CCMH	: Concentration corposculaire moyenne en hémoglobine
CFU-GEMM	: Colony forming unit
CFU-L	: Colony forming unit-lymphoid
CHOP	: Cyclophosphamide, Adriablastine, Oncovin, Prednisone
CR	: Complete remission
CT	: Chimiothérapie
CTV	: Clinical target volume
CVP	: Cyclophosphamide ;Vincristine ; Prednisone
DCD	: Décédé
DLBLC	: Diffuse large B-cell lymphoma
EBV	: Epstein Barr Virus
ECG	: Electrocardiogramme
EE	: Echo -endoscopie
EGILS	: European Gastro Intestinal Lymphoma Study group
EIC	: Espace intercostal
EPO	: Erythropoïétine
FFCD	: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive

FOGD	: Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
G-CSF	: Granulocyte – Colony Stimulating Factor
GELD	: Groupe d'étude des lymphomes digestifs
GM-CSF	: Granulocyte Macrophage- Colony Stimulating Factor
GTV	: Gross tumor volume
Hb	: Hémoglobine
HCG	: Hormone chorionique goandotrope
HP	: Helicobacter-pylori
Ig	: Immunoglobuline
IHC	: Immunohistochimie
IL	: Interleukine
IPI	: Index pronostique international
IPP	: Inhibiteur de la pompe à protons
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
LCR	: Liquide céphalorachidien
LDH	: Lactate déshydrogénase
LMCD	: Ligne médio claviculaire droite
LMNH	: lymphome malin non Hodgkinien
LNH	: Lymphome non Hodgkinien
MALT	: Mucosal Associated Lymphoid Tissue
M-CSF	: Monocyte - Colony Stimulating Factor
MIP	: Macrophage inflammatory protein
NFS	: Numération formule sanguine
NK	: Natural Killer

OMI	: (Edème des membres inférieurs
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OPD	: Oblique postérieur droit
OPG	: Oblique postérieur gauche
OS	: Overall survival
PCR	: Polymerase chain reaction
PPDV	: Patient perdu de vue
PS	: Performance status
PTV	: Primary tumor volume
REAL	: Revised European American Lymphoma
RFS	: Relapse free survival
RT	: Radiothérapie
SCF	: Stem Cell Factor
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
TCA	: Temps de céphaline activée
TCR	: T cell receptor
TDM	: Tomodensitométrie
TGF	: Transforming growth factor
TOGD	: Transit oeso –gastro-duodénal
VD	: Ventricule droit
VG	: Ventricule gauche
VGM	: Volume globulaire moyen
VHB	: Virus hépatite B
VHC	: Virus hépatite C

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

VS : Vitesse de sédimentation

LISTE DES FIGURES

Figure 1	: Configuration externe	4
Figure2	: Configuration interne de l'estomac	8
Figure 3	: Vascularisation artérielle de l'estomac	11
Figure 4	: Numérotation des différents sites ganglionnaires	14
Figure5	: Hématopoïèse du système immunitaire.....	20
Figure 6	: Pathogénie du lymphome gastrique.....	24
Figure 7	: Pathogénie du lymphome gastrique de MALT	25
Figure8	: Biopsies montrant des lymphomes gastriques.....	26
Figure 9	: Les différentes localisations du lymphome gastrique	31
Figure 10	: Incision aux ciseaux d'un gros pli gastrique	33
Figure 11	: Biopsie d'un lymphome de la zone marginale du MALT de faible degré de malignité	36
Figure12	: Biopsie gastrique de la zone marginale du MALT	36
Figure 13	: Lymphome de haute malignité à grandes cellules	38
Figure 14	: L'analyse IHC d'un infiltrat néoplasique lymphoïde	39
Figure 15	: Lymphome gastrique du MALT.....	40
Figure 16	: Lymphome gastrique antral	42
Figure 17	: Image de différentes formes de lymphome gastrique MALT	44
Figure 18	: Lymphome de Malt à petites cellules	44
Figure19	: TOGD gastrique	45
Figure 20	: Scanner d'un lymphome gastrique de haut garde.....	47
Figure 21	: Gastrectomie partielle.....	62
Figure 22	: Gastrectomie totale	62
Figure 23	: Les indications thérapeutiques des lymphomes gastriques	

primitifs	73
Figure24 : La surveillance des patients traités pour lymphome gastrique...77	

Figure 25 : Répartition des types de lymphome gastrique dans notre série 103

Figure26 : prise en charge des lymphomes gastriques de la zone marginale du Malt et éradication de l'HP 106

Figure 27: Survie sans maladie des lymphomes gastriques primitifs localisés 110

Figure 28 : La survie globale des lymphomes gastriques primitifs localisés 111

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	: Classification de Ann. Arbor modifiée par Musshoff.....	27
Tableau II	: PARIS STAGING SYSTEM pour les lymphomes gastro-intestinaux	28
Tableau III	: Bilan à pratiquer lors de la découverte d'un lymphome gastrique	55
Tableau IV	: Classification REAL des lymphomes non hodgkiniens.....	57
Tableau V	: Lymphomes gastro-intestinaux non hodgkiniens primitifs par P. ISAACSON.....	58
Tableau VI	: Classification des lymphomes gastro-intestinaux suivant l'OMS.....	59
Tableau VII	: Le protocole CHOP	65
Tableau VIII	: Le protocole CVP	66
Tableau IX	: Facteurs de l'IPI des lymphomes non hodgkiniens agressifs ganglionnaires et extra-ganglionnaires	78
Tableau X	: Etude récapitulative.....	94
Tableau XI	: Comparaison des cas selon l'âge moyen.....	96
Tableau XII	: Comparaison des cas selon le sexe ratio.....	97
Tableau XIII	: Délais moyens de diagnostic selon les séries.....	98
Tableau X IV	: Répartition des signes cliniques selon les différentes études.	99
Tableau XV	: Les aspects macroscopiques per-endoscopiques	101
Tableau XVI	: Topographie des lésions gastriques	102
Tableau XVII	: Répartition des types de lymphome gastrique	103
Tableau XVIII	: Répartition des lymphomes gastriques primitifs selon le stade.....	104

Tableau XIX : La répartition des patients de notre série selon le stade de Ann Arbor modifié par Musshoff	105
Tableau XX : Les études traitant le lymphome de MALT de bas grade par l'éradication de l'HP	107
Tableau XXI : Comparaison du traitement chirurgical et non chirurgical selon les différentes études	109
Tableau XXII : Chimiothérapie et lymphome gastrique dans les différentes études.....	115
Tableau XXIII :Evolution de nos patients selon le type histologique	118

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	
3. Rappels	3
1.1. Anatomie de l'estomac.....	3
1.1.1. Situation	3
1.1.2. Configuration externe	3
1.1.2.1. Anatomie descriptive	3
1.1.2.2. Rapports	5
1.1.3. Configuration interne	7
1.1.4. Vascularisation.....	9
1.1.5. Les lymphatiques de l'estomac	12
1.1.6. Innervation	13
1.2. Système hématopoïétique et l'hématopoïèse	13
1.2.1. Système hématopoïétique	13
1.2.2Hématopoïèse	16
1.3Epidémiologie des lymphomes gastriques	19
1.3.1Epidémiologie descriptive.....	19
1.3.1.1Fréquence et incidence	19
1.3.1.2Age	21
1.3.1.3Sexe	21
1.3.1.4 Race	21
1.3.2Epidémiologie analytique.....	21
1.3.2.1Agents infectieux.....	21
1.3.2.2Facteurs immunologiques	22
1.3.2.3Autres	22
1.4Etiopathogénie du lymphome gastrique.....	23
1.4.1lymphome gastrique du MALT et infection par l'HP	23
1.4.2Passage du faible degré au haut degré de malignité.....	25
1.4.3La dissémination.....	27

2. Diagnostic du lymphome gastrique.....	29
2.1 Etude clinique.....	29
2.1.1 Les circonstances de découverte.....	29
2.1.2 Examen clinique.....	29
2.2 Examens complémentaires.....	29
2.2.1 Endoscopie oeso-gastro-duodénale.....	29
2.2.2 Biopsie per endoscopique.....	32
2.2.3 L'écho endoscopie gastrique (EE)	32
2.2.4 Anatomopathologie	34
2.2.5 Place de l'immunohistochimie	37
2.2.6 Etude moléculaire.....	37
2.2.7 Echographie abdominale	41
2.2.8 Transit oeso-gastro-dudénal	43
2.2.9 Imagerie en coupe : TDM et IRM.....	46
2.2.10 La laparotomie exploratrice	48
2.3 Diagnostic différentiel	48
3. Bilan préthérapeutique	51
3.1 Bilan d'évaluation du terrain.....	51
3.2 Bilan d'extension.....	52
4. Classifications du lymphome gastrique	56
4.1 La classification REAL	56
4.2 Classification OMS	56
5. Traitement.....	60
5.1 But	60
5.2 Moyens thérapeutiques.....	60
5.2.1 Mesures hygiéno-diététiques.....	60
5.2.2 L'éradication de l' <i>Helicobacter pylori</i>	61
5.2.3 La chirurgie	61
5.2.4 La chimiothérapie.....	64
5.2.5 Radiothérapie.....	68

5.3Indications	71
5.3.1lymphome de MALT de faible degré de malignité.....	71
5.3.2Lymphome de MALT disséminé	71
5.3.3Lymphome de haut grade de malignité	72
5.3.4Résumé	73
6. Surveillance	74
6.1Détection des rechutes.....	74
6.2Évaluation de la réponse au traitement	74
7. Pronostic	75

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

1. Patients et méthodes	79
1.1 Cadre de l'étude.....	79
1.2 Type et durée de l'étude	79
1.3 Population cible	79
1.4 Paramètres étudiés.....	80
1.5 Limites de l'étude	81
2. Observations.....	82

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

1. Données épidémiologiques	96
1.1. Etat civil	96
1.1.1. Age	96
1.1.2. Sexe	96
1.1.3. Race	97
2. Etude clinique.....	97
2.1Antécédents	97
2.2Durée d'évolution.....	97
2.3. Signes généraux et fonctionnels	98
2.4. Signes physiques	100
3. Données paracliniques.....	100

3.1. Bilan biologique	100
3.2. Bilan sérologique.....	100
3.3. Bilan endoscopique et radiologique	101
3.4. Données histologiques.....	103
3.5. Recherche de l'HP	104
4. Classification	104
5. Données thérapeutiques.....	105
5.1. L'éradication de l'helicobacterpylori	105
5.2. La chirurgie	107
5.3. La chimiothérapie	112
5.4. Radiothérapie.....	116
5.5. Indications	116
6. Evolution	117
CONCLUSION.....	119
REFERENCES	

Les lymphomes sont les hémopathies malignes les plus fréquentes. Les LMNH sont des proliférations monoclonales de cellules lymphocytaires B et T, responsables du développement de tumeurs au niveau des organes lymphoïdes notamment ganglionnaires, mais aussi de territoires non ganglionnaires.

L'atteinte extra ganglionnaire des LMNH est habituelle et présente dans près d'un tiers des cas [37,47,80,96].

Les localisations digestives représentent entre 10 et 15% de l'ensemble des LNH et sont les plus fréquentes des formes extra ganglionnaires (30 et 40%). Le lymphome gastrique est le lymphome digestif le plus fréquent représentant près de 50% des localisations lymphomateuses digestives et de 3% à 6% de toutes les tumeurs malignes de l'estomac [95,96,97,80].

Le lymphome gastrique se définit comme étant une atteinte lymphomateuse à point de départ gastrique sans localisation ganglionnaire antérieurement connue.

Ce lymphome peut être de faible ou de haut grade de malignité.

La gastrite chronique secondaire à *Helicobacter pylori* est considérée comme un facteur prédisposant au lymphome de MALT[82].

Le rôle de l'*Helicobacter pylori* dans la pathogénie est maintenant clair et les plus larges connaissances du concept de MALT ont conduit à de nouvelles classifications, ainsi qu'un changement radical de la conduite à tenir[95].

Sa présentation clinique est non-spécifique et polymorphe mimant la symptomatologie d'autres affections.

La symptomatologie est peu évocatrice, surtout marquée par l'épigastralgie. Ainsi le diagnostic, souvent tardif, est rarement évoqué sur la clinique.

Le diagnostic et la classification des LG sont basés sur les prélèvements endoscopiques, avec examen anatomopathologique. L'étude immuno-

histochimique est de plus en plus souvent indispensable pour affirmer le diagnostic de lymphome et pour le classer.

Leur traitement, prenant en compte plusieurs études de ces 30 dernières années, a mis en évidence la diminution du rôle de la chirurgie dans le traitement de cette affection devant l'entrée en scène de l'antibiothérapie et l'évolution de la chimiothérapie et la radiothérapie.

Il n'existe pas à l'heure actuelle, dans les lymphomes primitifs du tube digestif (LPTD) de MALT de faible malignité, en particulier gastriques, d'expérience suffisante pour recommander la chimiothérapie au lieu d'une éradication simple de l'HP, tandis qu'elle est le traitement de référence des LPTD de haute malignité.

Les anticorps anti-CD20 (rituximab) ont révolutionné la prise en charge des lymphomes en général et des lymphomes digestifs en particulier, notamment en association avec la chimiothérapie classique pour les lymphomes à grandes cellules mais également pour les lymphomes à petites cellules d'évolution péjorative.

Nous avons ainsi mené cette étude rétrospective à l'institut Joliot Curie de l'Hôpital Aristide le Dantec pour présenter les particularités épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives des lymphomes extra ganglionnaires gastriques.

3. Rappels

3.1 Anatomie de l'estomac

3.1.1 Situation

L'estomac occupe presque la totalité de la loge sous-phrénique gauche, entre le diaphragme et le lobe gauche du foie en haut, la région cœliaque en dedans, le côlon et le mésocôlon transverse en bas, la rate en dehors.

En grande partie sous-thoracique, il se projette sur l'hypocondre gauche et sur l'épigastre. Sa limite inférieure varie avec le degré de réplétion et la position du sujet. Seules ces deux extrémités sont relativement fixes, le cardio-œsophage situé à gauche de D11 et le pyloro-duodénal situé à droite de L1[11].

3.1.2 Configuration externe

3.1.2.1 Anatomie descriptive

La forme de l'estomac est variable selon l'âge, les sujets, la position et l'état de réplétion de la poche gastrique dont les parois ont une plasticité très grande.

L'estomac présente une portion verticale, supérieure, et une portion inférieure plus petite dite horizontale (figure1).

- La portion verticale représente les 2/3 de la totalité de l'estomac et comprend :
 - la grosse tubérosité ou pôle supérieur qui est le siège de la poche à air,
 - le corps gastrique oblique en bas et avant, dont le pôle inférieur forme la partie déclive de l'organe,
 - à l'union du corps et de la grosse tubérosité, sur le bord droit de l'estomac, la jonction œsogastrique, le cardia.
- La portion horizontale comprend:
 - l'antre oblique en haut, en arrière et à droite, qui va en se rétrécissant vers la jonction gastroduodénale [10].

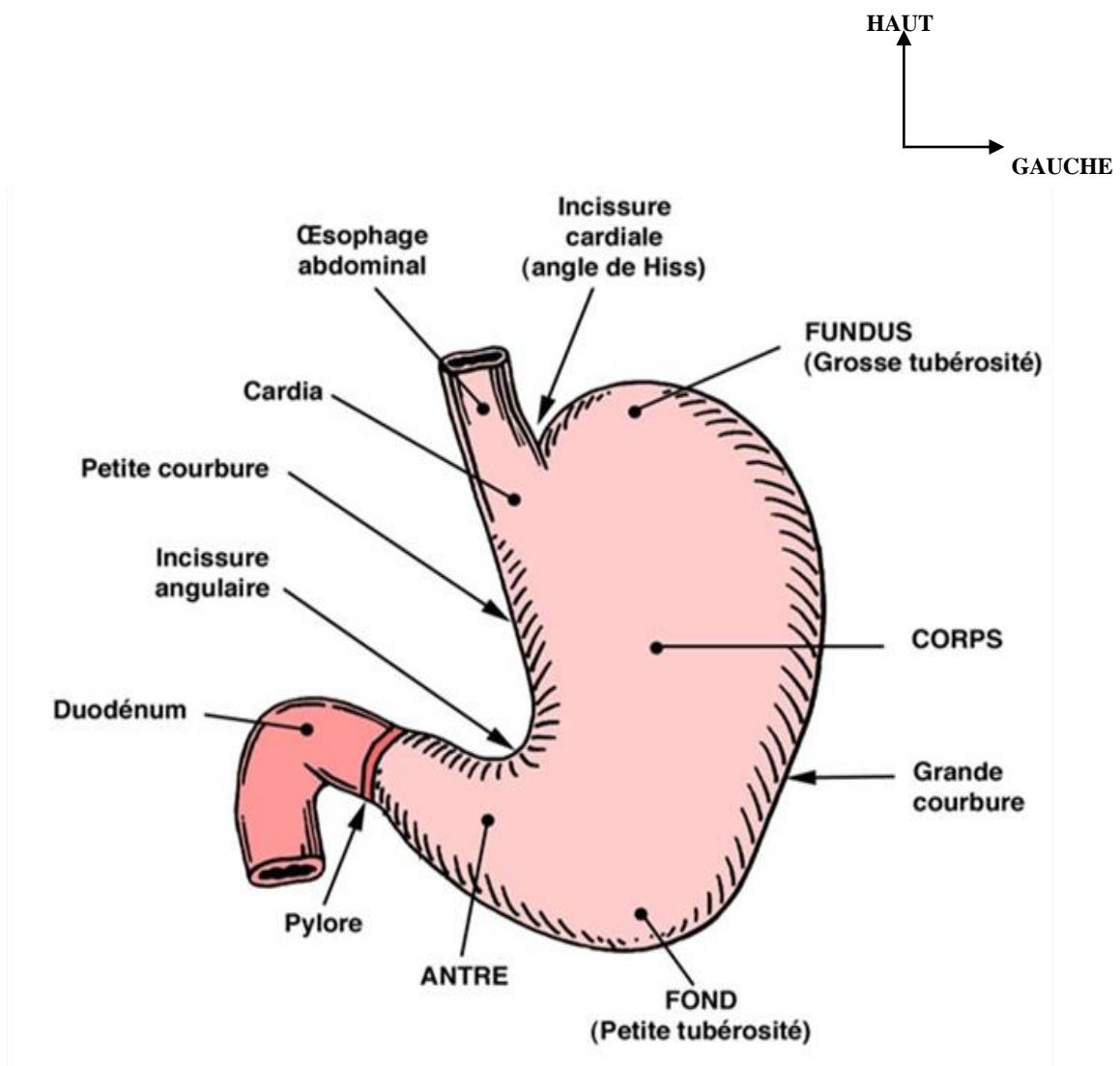


Figure 1 : Configuration externe [11]

L'estomac se prolonge au-delà du pylore par le duodénum [72].

La description anatomique de l'estomac diffère de sa description physiologique, qui distingue l'antre et le fundus qui est une zone acide.

3.1.2.2 Rapports

L'estomac présente une face antérieure et une face postérieure, plus ou moins convexes et unies par deux courbures :

3.1.2.2.1 De la face antérieure

– Portion thoracique

De beaucoup la plus étendue, elle comprend la grosse tubérosité et la partie supérieure de l'estomac, qui se projettent sur l'hémithorax antérieur gauche selon une surface, répondant aux 5^e, 6^e, 7^e, 8^e et 9^e côtes et à leurs espaces intercostaux:

Entre la paroi thoracique et l'estomac plusieurs organes s'interposent :

- le cul-de-sac pleural costo-diaphragmatique, la base du poumon gauche et la face inférieure du péricarde à proximité du sternum,
- le diaphragme et les digitations du muscle transverse,
- le lobe gauche du foie rattaché au plan postérieur par le ligament triangulaire.

– Portion abdominale

Plus restreinte, elle comprend le tiers inférieur de la portion verticale et la portion horizontale.

Cette portion répond en avant directement à la paroi abdominale antérieure formée des muscles grands droits [11].

L'estomac répond à la paroi thoracique par l'intermédiaire du diaphragme.

Entre le diaphragme et la paroi se trouve le recessus pleural costodiaphragmatique, la base du poumon gauche et la partie inférieure du péricarde.

Entre l'estomac et le diaphragme s'interpose l'extrémité du lobe gauche du foie.

3.1.2.2.2 De la face postérieure

Les rapports de la face postérieure se font par l'intermédiaire de l'arrière-cavité des épiploons. On peut y distinguer deux portions, séparées par la racine du mésocôlontransverse [11].

Le fundus est directement accolé au diaphragme par le ligament gastro-phrénique.

Plus en bas à l'étage sus mésocolique se projettent la rate, la surrénale gauche et le pancréas.

L'étage sous mésocolique répond au colon transverse, l'angle duodénodéjunal et aux premières anses grêles.

3.1.2.2.3 De la grande courbure

Elle répond au diaphragme par le ligament gastro-phrénique, à la rate par le ligament gastro-splénique et au colon transverse par le ligament gastro-colique et le recessus omental inférieur.

3.1.2.2.4 De la petite courbure

Elle donne insertion au petit omentum et répond en arrière à l'aorte abdominale, à la veine gastrique gauche, au plexus solaire et enfin aux ganglions lymphatiques pré et latéro-aortiques.

Véritable « hile vasculo-nerveux » de l'estomac, elle donne insertion au petit épiploon et par l'intermédiaire répond à la région coeliaque de Luschka[11]

3.1.2.2.5 Du pylore

Situé en regard de L1, il répond en avant au lobe carré du foie et le bassinet vésiculaire, en arrière l'extrémité droite de l'arrière-cavité des épiploons et par l'intermédiaire l'isthme pancréatique, en haut, la pars flaccida du petit épiploon qui l'unit au pédicule hépatique, en bas, l'extrémité droite du ligament gastro-colique qui le relie au côlon transverse [11].

3.1.3 Configuration interne

Quelque soit la zone considérée, la paroi de l'estomac est constituée de quatre couches tissulaires avec de la superficie à la profondeur (figure 2):

L'adventice : Recouvert par la séreuse péritonéale sur la plus grande surface. La séreuse n'est autre que le mésothélium du péritoine viscéral reposant sur la mince couche du tissu conjonctivo-vasculaire adventiciel.

La musculeuse : La musculature de l'estomac est particulièrement puissante pour assurer le brassage du bol alimentaire. Elle est formée de trois couches : une couche plexiforme profonde se surajoute à la longitudinale externe et à la circulaire interne qu'elle double vers le versant luminal.

La sous-muqueuse : C'est une couche épaisse faite d'un tissu conjonctif fibrocellulaire contenant quelques fibres élastiques, des mastocytes, des polynucléaires éosinophiles, les ganglions nerveux anastomosés du plexus de Meissner et des lymphatiques. Mais surtout un important réseau artério-veineux plexiforme profond connecté avec le réseau vasculaire muqueux.

Elle constitue une zone d'extension aisée des cancers.

La muqueuse : Elle est séparée de la sous-muqueuse par la couche des fibres musculaires lisses de la muscularis mucosae.

L'épithélium de l'estomac est uni stratifié cylindrique. Il repose sur le chorion vasculaire de la lamina propria. En surface lumineuse, l'épithélium dessine des cryptes. A la base des cryptes, l'épithélium s'invagine profondément dans la lamina propria pour former des glandes.

Il existe des différences morpho-fonctionnelles permettant de reconnaître trois zones histologiques de la muqueuse : cardiale, fundique et antrale[29].

HAUT
GAUCHE

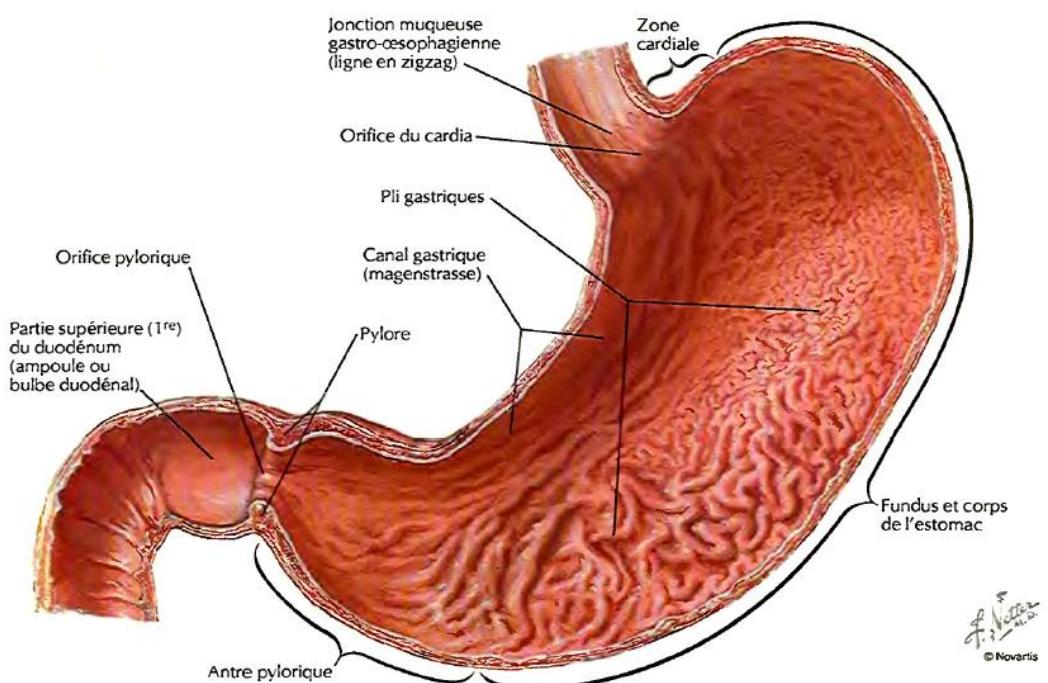


Figure2 :Configuration interne de l'estomac [6]

3.1.4 Vascularisation [75]

3.1.4.1 Vascularisation artérielle (figure 3)

L’irrigation artérielle de l’estomac provient du tronc cœliaque et se répartit en quatre pédicules, deux au niveau de la petite courbure et deux au niveau de la grande courbure. Ces pédicules se rejoignent au travers d’un riche réseau anastomotique, permettant une suppléance vasculaire en cas d’oblitération ou de ligature d’un des troncs principaux. La description de l’anatomie vasculaire de l’estomac est envisagée sous l’angle topographique, abordant successivement la vascularisation portée par le petit épiploon, le duodénum, le grand épiploon et le ligament gastrosplénique.

3.1.4.1.1 Vascularisation da la petite courbure

- **Artère gastrique gauche**

L’artère gastrique gauche naît dans 90 % des cas du tronc cœliaque, parfois directement de l’aorte, d’une artère diaphragmatique inférieure, d’un tronc gastrosplénique ou d’un tronc hépaticogastrique. Elle décrit une crosse qui l’amène le long de la petite courbure à deux travers de doigt sous le cardia. Lors de la réalisation d’une gastrectomie, elle est liée à son origine en cas de pathologie cancéreuse ou au bord de l’estomac en cas de pathologie bénigne. Elle se divise en deux branches, l’une antérieure et l’autre postérieure, qui descendent appliquées le long de la petite courbure. Elles se terminent en s’anastomosant avec les branches terminales de l’artère gastrique droite ou artère pylorique. L’artère gastrique gauche donne plusieurs branches : une artère hépatique inconstante et fonctionnelle dans 30 % des cas ; des artères cardioœsophagiennes antérieures et postérieures vascularisant le cardia et l’œsophage abdominal.

- **Artère gastrique droite**

L’artère gastrique droite naît habituellement de l’artère hépatique propre, plus rarement des artères hépatiques commune, gastroduodénale ou hépatique gauche. Elle rejoint le pylore en donnant une de ses principales branches

terminales puis se divise en branches gastriques antérieure et postérieure. Leurs portions terminales s'anastomosent aux terminaisons de l'artère gastrique gauche au niveau de l'angle de l'estomac, jonction des parties horizontales et verticales.

Les artères gastriques droite et gauche constituent ainsi l'arc vasculaire de la petite courbure.

3.1.4.1.2 Vascularisation de la grande courbure

La grande courbure de l'estomac est bordée par le grand épiploon et le ligament gastrocolique. Le feuillet antérieur du grand épiploon contient une arcade vasculaire composée des vaisseaux gastroépiploïque droit, gauche et des vaisseaux courts.

- Artère gastroépiploïque droite**

L'artère gastroépiploïque droite naît de la division de l'artère gastroduodénale au bord inférieur du duodénum en artères pancréaticoduodénale inférieure droite et gastroépiploïque droite. Elle chemine de droite à gauche le long de la grande courbure de l'estomac, dont elle est toujours distante d'environ 1 cm. Sur son trajet, elle donne des branches aux deux faces de l'estomac et à l'épiploon.

- Artère gastroépiploïque gauche**

L'artère gastroépiploïque gauche est une branche de division de l'artère splénique. Elle rejoint la grande courbure de l'estomac de l'estomac à sa partie moyenne, chemine dans le ligament gastrocolique et s'anastomose avec les branches terminales de l'artère gastroépiploïque droite.

L'artère gastroépiploïque droite et gauche constituent ainsi l'arc vasculaire de la grande courbure.

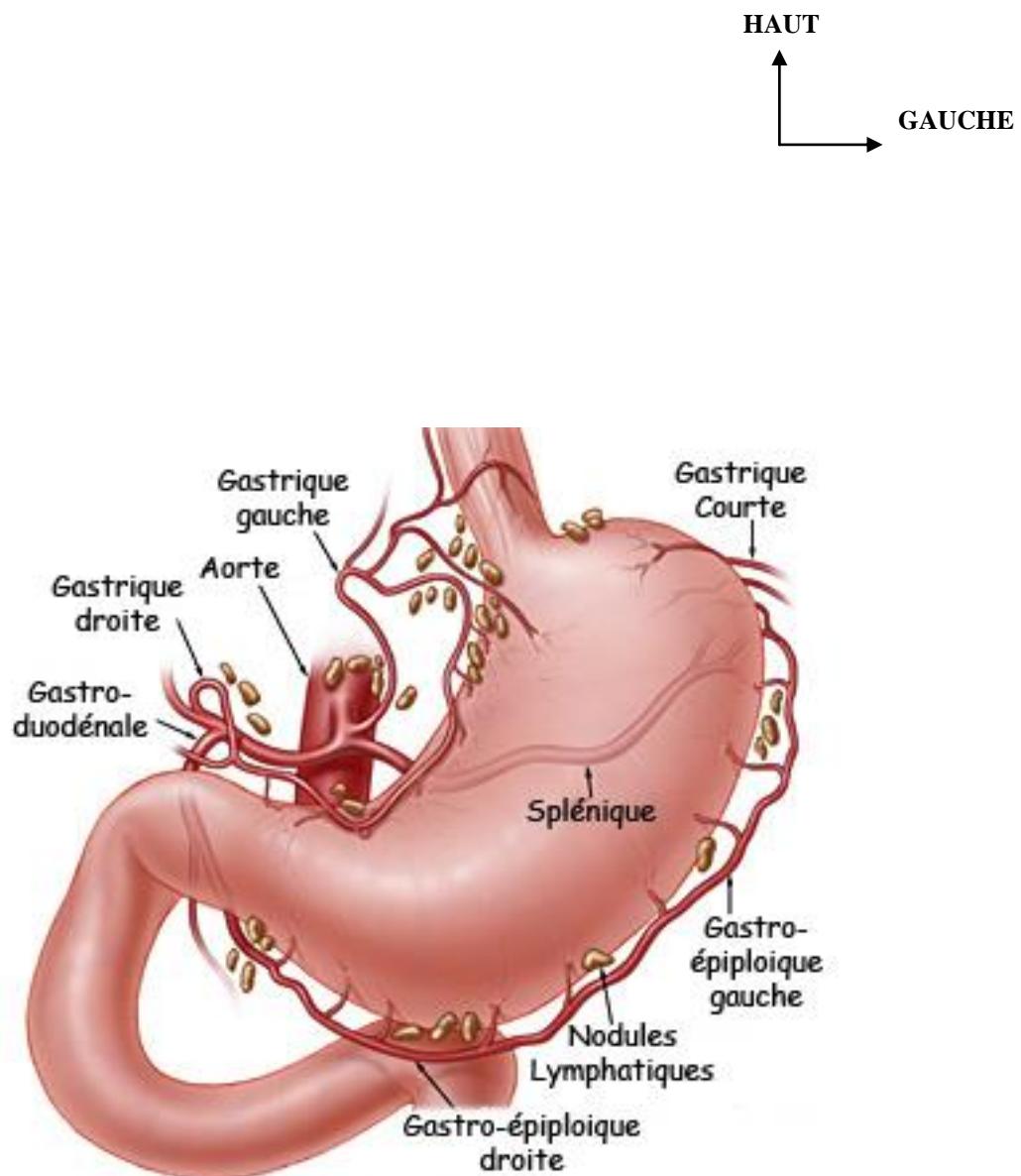


Figure 3 : Vascularisation artérielle de l'estomac [75]

- **Vaisseaux courts**

Les vaisseaux courts sont constitués de branches terminales de l'artère splénique. Ils peuvent se détacher du tronc de l'artère splénique ou de ses branches terminales. Au nombre de deux à six, ils cheminent du hile splénique à l'estomac par l'épiploon gastrosplénique. L'un d'eux, plus volumineux, rejoint la face postérieure de l'estomac et se ramifie de la grosse tubérosité au cardia : il s'agit de l'artère gastrique postérieure ou artère cardiotubérositaire postérieure.

Entre le dernier vaisseau court et l'origine de l'artère gastroépiploïque gauche existe une fenêtre vasculaire constituée uniquement de deux feuillets péritonéaux. Leur effondrement permet d'entrer dans l'arrière-cavité des épiploons en regard de l'artère splénique.

3.1.4.1.3 Vascularisation de la jonction pyloroduodénale

Le duodénum mobile est vascularisé par des branches issues pour la plupart de l'artère gastroduodénale. Une branche représente l'artère pancréatico duodénale supérieure, et l'autre branche se bifurque en deux : l'artère pancréaticoduodénale inférieure et l'artère gastro-épiploïque droite.

3.1.4.2 Vascularisation veineuse

Le système veineux est satellite du réseau artériel, avec une veine pour une artère. Le réseau veineux gastrique droit rejoint directement la veine porte. Le réseau veineux gastroépiploïque droit rejoint la veine colique supérieure droite pour former le tronc veineux gastrocolique (ou tronc de Henele) et se jeter dans la veine mésentérique supérieure avant son abouchement dans la veine porte. Le réseau veineux gastrique gauche rejoint la veine splénique après son passage dans le ligament gastrosplénique où il est satellite du réseau artériel.

3.1.5 Les lymphatiques de l'estomac [49]

Trois territoires sont décrits concernant le drainage lymphatique de l'estomac :

- Le territoire de la chaîne ganglionnaire coronaire stomachique ;
- Le territoire de la chaîne ganglionnaire splénique ;
- Le territoire de la chaîne ganglionnaire hépatique.

La Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRGSC) a défini en 1981 les règles générales de la chirurgie du cancer gastrique en donnant à chaque groupe ganglionnaire , formant ces 3 territoires ganglionnaires , une numérotation individuelle.Ils sont au nombre de 16(figure 4).

Ces groupes sont répartis en trois régions qui permettent de définir 3 niveaux de dissection ganglionnaire et qui sont appelés D1, D2, D3.

Grossièrement, le niveau de dissection D1 emporte les groupes ganglionnaires de 1 à 6 ; le niveau de dissection D2 emporte les groupes ganglionnaires de 7 à 11 et le niveau de dissection D3 emporte les groupes ganglionnaires de 12 à 16.

3.1.6 Innervation

Branches des deux nerfs pneumogastriques et du plexus cardiaque sympathique, les nerfs de l'estomac sont groupés en trois pédicules dont la topographie est différente de celle des artères :

- le pédicule de la petite courbure, le plus important, est formé par les branches de division des nerfs vagus réparties en deux plans antérieur et postérieur. Il se termine dans la portion verticale de l'estomac.
- le pédicule pylorique, issu du pneumogastrique gauche, il rejoint perpendiculairement le canal pylorique et innervé la portion horizontale de l'estomac.
- le pédicule sous-pylorique, moins important, est formé de fibres sympathiques qui accompagnent l'artère gastroépiploïque droite [11].

3.2 Système hématopoïétique et l'hématopoïèse (figure5)

3.2.1 Système hématopoïétique

L'hématopoïèse est assurée par un ensemble d'organes constituant le système hématopoïétique qui comprend : la moelle osseuse, le thymus, la rate, les ganglions lymphatiques et le système Mucosal Associated Lymphoid Tissue (MALT)[31]

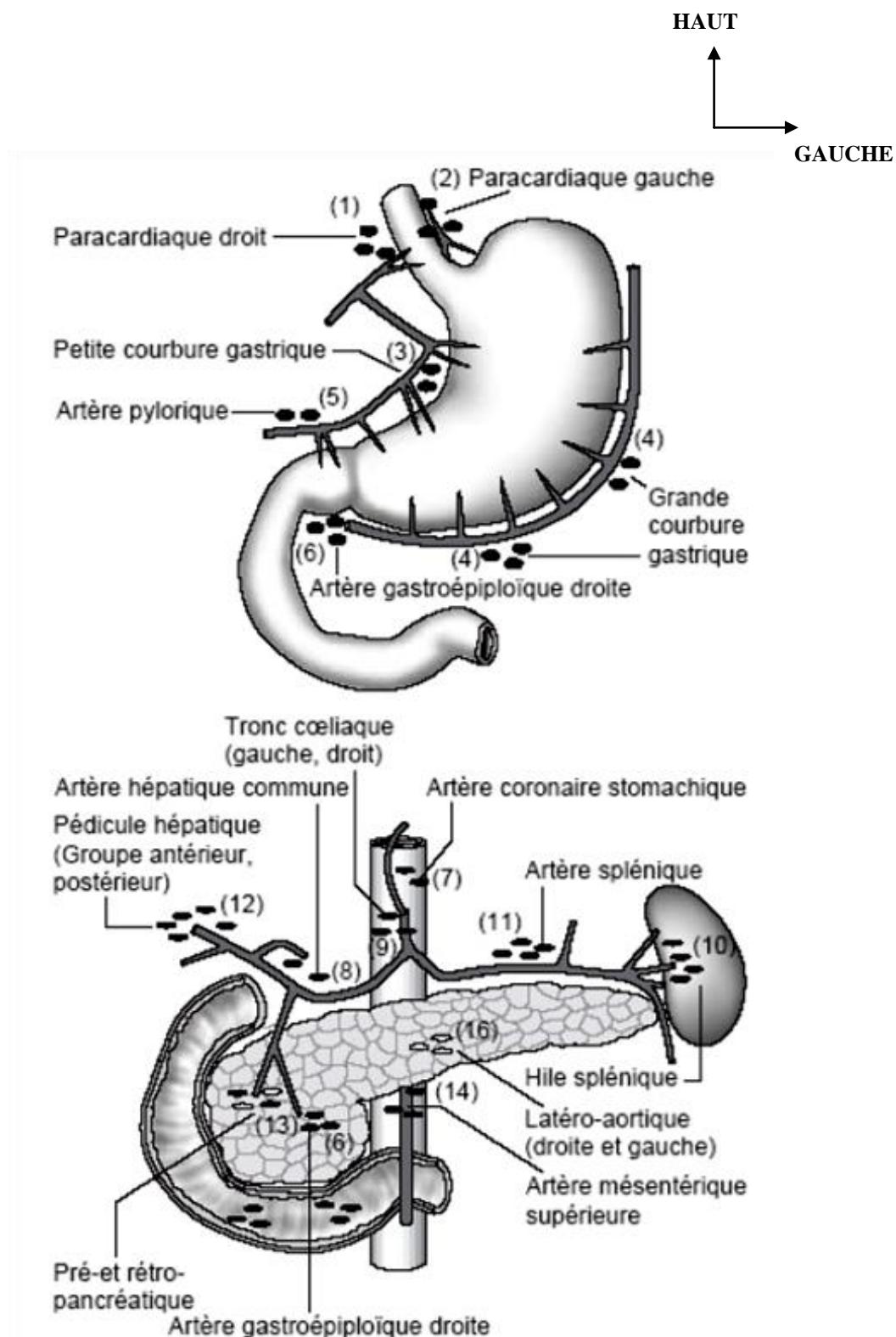


Figure 4: Numérotation des différents sites ganglionnaires selon la Japanese Research Society for Gastric[49]

3.2.1.1 Organes lymphoïdes primaires

3.2.1.1.1 Moelle osseuse

La moelle osseuse est un tissu en suspension situé dans la cavité des os. Elle constitue un tissu diffus dans l'organisme. La fonction de la moelle osseuse est d'assurer l'hématopoïèse à travers les cellules souches hématopoïétiques totipotentes qui vont évoluer pour donner les éléments myéloïdes, lymphoïdes, érythroïdes et plaquettaires qu'on retrouve dans le sang[31].

3.2.1.1.2 Le thymus[56,57]

Le thymus est une glande bilobée située derrière le sternum, dans les médiastins supérieur et antérieur. Le thymus est l'endroit où les lymphocytes immunologiquement « vierges », provenant de la moelle osseuse, se différencient en lymphocytes T matures. Il est aussi un organe endocrine car il sécrète la thymosine, qui contrôle la production, la différenciation et la maturation des lymphocytes dans le thymus et rend les lymphocytes T immunocompétents.

3.2.1.2 Organes lymphoïdes secondaires

3.2.1.2.1 Rate

La rate se situe dans l'hypochondre gauche de l'abdomen. Elle comprend deux territoires : la pulpe blanche ou tissu lymphoïde et la pulpe rouge ou tissu vasculaire. C'est un réservoir adaptable d'hématies, un organe de phagocytose principal, un relais de la myéloïèse médullaire, un filtre à antigènes (pulperouge), un territoire de lymphopoïèse et de production d'anticorps [25,56].

3.2.1.2.2 Les ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont de petites structures réniformes groupées le long des vaisseaux lymphatiques. Ils sont superficiels ou profonds, répartis dans le corps entier et habituellement regroupés [56]. Leur parenchyme est constitué de 3 zones : une zone corticale (appelée aussi zone des cellules B), une zone paracorticale (appelée aussi zone des cellules T) et la médullaire (où on retrouve des lymphocytes B et T, des plasmocytes et des macrophages).

3.2.1.2.3 Le système tissu lymphoïde annexé aux muqueuses (MALT)

Le tissu lymphoïde annexé aux muqueuses constitue à lui seul un système. Le système immunitaire associé aux muqueuses appelé encore MALT, assure la protection de plus de 400 m² de muqueuses exposées aux risques de l'environnement [56]. Au niveau des voies aériennes supérieures, on retrouve les amygdales palatine, linguale, pharyngienne et tubaire (constituant l'anneau de Waldeyer). Elles sont désignées par le Bronchus associated lymphoid tissue (BALT). Dans le tube digestif, des îlots lymphoïdes disséminés dans la muqueuse intestinale constituent le Gut associated lymphoid tissue (GALT).

3.2.2 Hématopoïèse[86]

L'hématopoïèse est le processus de production des cellules du sang. C'est un système très contrôlé qui répond de manière précise aux besoins fonctionnels de l'organisme.

L'hématopoïèse normale réalise un équilibre entre la production de cellules souches par auto-renouvellement et la perte par différenciation.

3.2.2.1 Compartiments de l'hématopoïèse

Les compartiments de l'hématopoïèse sont au nombre de quatre :

3.2.2.1.1 Cellules souches hématopoïétiques

Les cellules souches hématopoïétiques sont des cellules totipotentes. Elles se caractérisent par une capacité importante de prolifération. Elles sont non orientées, peu nombreuses et en majorité localisées dans la moelle osseuse. Elles possèdent le marqueur immunologique le Cluster de Différenciation-34 ou CD-34.

3.2.2.1.2 Progéniteurs

La cellule souche totipotente, sous l'influence d'un signal adapté, va entrer en division puis subir une première différenciation donnant ainsi 2 types de progéniteurs : les progéniteurs communs myéloïdes Colony Forming Unit-granulocyte, erythroid, macrophage, mégacaryocyte (CFU-GEMM) et les progéniteurs communs lymphoïdes Colony Forming Unit- lymphoid(CFU-L) qui

vont donner des progéniteurs-T et progéniteurs-B. Ils sont explorés par des techniques de culture.

3.2.2.1.3 Précurseurs et cellules matures

Les précurseurs hématopoïétiques sont les premières cellules morphologiquement identifiables de chaque lignée. Ils ont perdu toute capacité d'auto-renouvellement.

Le compartiment des précurseurs a pour buts la multiplication et la maturation cellulaire. Leur exploration se fait par le myélogramme et la biopsie ostéomédullaire(BOM).

3.2.2.1.4 Lymphopoïèse B

Les progéniteurs aboutiront aux cellules précurseurs-B ensuite aux lymphoblastes B et enfin aux lymphocytes B. A ce stade les lymphocytes B matures deviennent fonctionnels. Au contact d'antigènes, les lymphocytes B peuvent proliférer et se différencier en plasmocytes[3].

3.2.2.1.5 Lymphopoïèse T

Les progéniteurs –T, qui vont donner naissance aux lymphocytes T, transitent essentiellement par le thymus où ils achèvent leur différenciation .C'est à ce stade que les progéniteurs thymiques commencent à réarranger les gènes du T cellreceptor(TCR).

Les progéniteurs thymiques vont se différencier, perdre l'antigène CD34 et acquérir en surface les antigènes CD3, CD4, et CD8 et exprimer le TCR à la surface des cellules.

Les cellules NK ont une différenciation proche des cellules T mais n'expriment pas de TCR.

3.2.2.2 Régulation [40]

Les cellules souches de la moelle constituent la base indispensable à une hématopoïèse efficace.Trois éléments jouent également un rôle important pour obtenir une hématopoïèse efficace et régulée : le microenvironnement médullaire, les vitamines et oligoéléments, les facteurs de croissance.

3.2.2.2.1 Microenvironnement médullaire

Le microenvironnement médullaire participe à l'organisation générale de la moelle. Il donne aux cellules souches les conditions anatomiques et intercellulaires satisfaisantes pour assurer l'hématopoïèse.

3.2.2.2.2 Vitamines et oligoéléments

Certains agissent sur l'ensemble des lignées cellulaires. C'est le cas de la vitamine B12 et de l'acide folique qui sont nécessaires à la synthèse de l'ADN et donc à la division cellulaire.

D'autres sont nécessaires à la fabrication de protéines spécifiques de lignées.

C'est le cas du fer, indispensable à l'érythropoïèse pour la synthèse de l'hémoglobine.

3.2.2.2.3 Facteurs de croissance

L'étude des cellules souches par culture de moelle in vitro a montré la nécessité de "facteurs de croissance hématopoïétique" pour la survie, la différenciation, la multiplication et la maturation des cellules de l'hématopoïèse.

Les facteurs de croissance hématopoïétiques sont des glycoprotéines agissant comme des « hormones hématopoïétiques ».

On distingue schématiquement 3 types de facteurs de croissance selon leur lieu d'action au cours de l'hématopoïèse.

3.2.2.2.4 Les facteurs de promotion

Ce sont principalement les interleukines 1 (IL1), l'IL4, l'IL6 et le Stem Cell Factor (SCF). Ils augmentent le nombre de cellules souches en cycle capillaire et sensibilisent les cellules souches totipotentes à l'action des autres facteurs de croissance.

3.2.2.2.5 Les facteurs multipotents

Ce sont principalement l'IL3 et le Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF). Ils agissent sur les cellules souches les plus immatures après sensibilisation par les facteurs de promotion. Ils permettent la survie et la différenciation des cellules souches.

3.2.2.6 Les facteurs restreints

Ils agissent sur les cellules souches engagées vers une lignée et favorisent la multiplication cellulaire et la maturation des précurseurs.

Ce sont principalement : Granulocyte ColonyStimulating Factor (G-CSF)agit sur la lignée granuleuse neutrophile, Monocyte ColonyStimulating Factor (M-CSF)agit sur la lignée monocytaire, IL 5 agit sur la lignée granuleuse éosinophile, IL 4 agit sur la lignée granuleuse basophile, IL 6 agit sur la lignée mégacaryocytaire, IL 7 agit sur la lignée lymphocytaire, l'érythropoïétine agit sur la lignée érythroïde, et la thrombopoïétine agit sur la lignée mégacaryocytaire.

3.2.2.7 Les facteurs d'inhibition

Ce sont des cytokines lymphohématopoïétiques. On distingue : Transforming Growth Factor (TGF) bêta qui a une fonction de soutien à la survie des 15 cellules souches totipotentes en bloquant le passage de G1 à la phase S. Le Macrophage inflammatory protein 1-alpha (MIP-1 alpha) qui bloque l'entrée en cycle des cellules souches et les maintient en repos. Le Pentapeptide qui retire les cellules souches et les progéniteurs de la phase S. Le Tetrapeptide qui bloque l'entrée des cellules souches à la phase S.

3.3 Epidémiologie des lymphomes gastriques

3.3.1 Epidémiologie descriptive

3.3.1.1 Fréquence et incidence

Les localisations digestives des lymphomes représentent entre 10 et 15% de l'ensemble des LNH et sont les plus fréquentes des formes extra ganglionnaires (30 et 40 %) [100]. Le lymphome gastrique est le lymphome digestif le plus fréquent [96 97,98]. La localisation primitive au niveau de l'estomac constitue entre 3% et 6% de toutes les tumeurs malignes de l'estomac [9, 22,64].

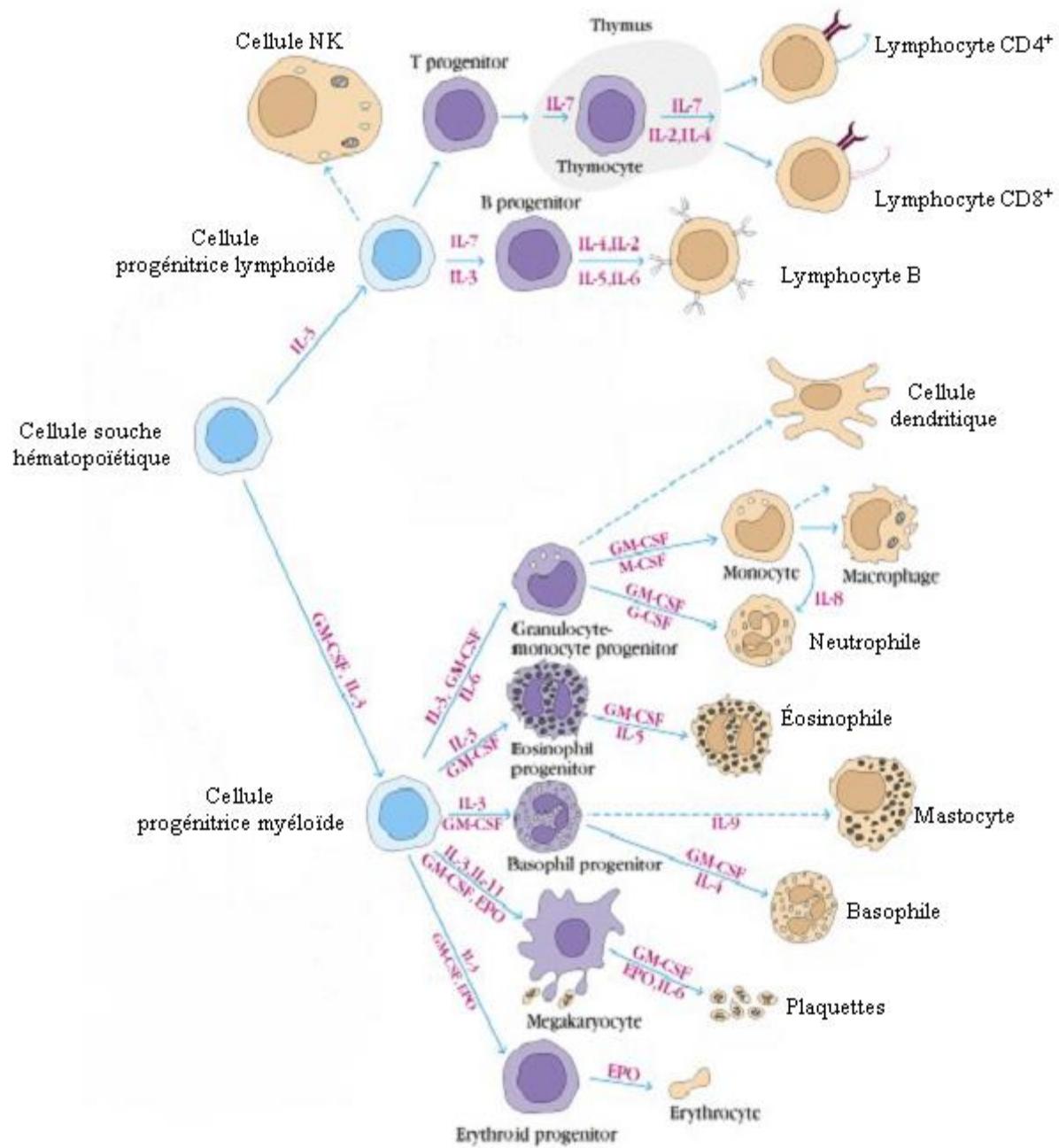


Figure5 :Hématopoïèse du système immunitaire [40]

3.3.1.2 Age

L'âge se situe autour de 60 ans avec des extrêmes allant de 16 ans à 80 ans [26,41].

3.3.1.3 Sexe

La sex-ratio varie entre 1 et 2 avec une prédominance masculine confirmée par la plupart des études [42,45,96].

3.3.1.4 Race

Aux Etats-Unis où le facteur racial est pris en compte, les taux du lymphome non hodgkinien sont plus élevés dans la population blanche que dans la population noire [14].

3.3.2 Epidémiologie analytique

3.3.2.1 Agents infectieux

De nombreux microorganismes sont reconnus comme acteurs de la lymphomagenèse et constituent aujourd'hui des cibles thérapeutiques à part entière [32,100].

3.3.2.1.1 Hépatite c

Les hépatites chroniques à virus C peuvent se compliquer de cryoglobulinémie et de lymphomes B de faible malignité [114,104].

3.3.2.1.2 EBV

Ce virus pénètre dans les lymphomes B par un récepteur commun avec celui de la fraction C3d du complément (CD23).

Cette infection des lymphocytes B évolue vers une prolifération oligoclonale puis monoclonale incontrôlée de type lymphomateux [108,121].

3.3.2.1.3 Virus de l'Immunodéficience Humaine

L'incidence des lymphomes au cours du SIDA est estimée à 10 % des cas. Cette incidence augmente avec la prolongation de la survie. Les lymphomes du SIDA sont caractérisés par leur phénotype B, leur agressivité clinique (les types histologiques les plus fréquents sont les lymphomes de Burkitt et les lymphomes diffus à grandes cellules), leurs localisations extraganglionnaires. L'apparition

d'un lymphome chez un sujet séropositif pour le virus de l'immunodéficience humaine fait passer le patient au stade de SIDA [77].

3.3.2.1.4 l'Helicobacter pylori

C'est l'agent majeur qui est actuellement impliqué dans la pathogénie du lymphome gastrique [82,95].

3.3.2.2 Facteurs immunologiques

Les déficits immunitaires congénitaux ou acquis s'accompagnent d'une incidence accrue de lymphomes.

3.3.2.2.1 Déficits congénitaux :

Au cours des maladies de système tel que l'Ataxie-télangiectasie et le syndrome de Wiskott-Aldrich on observe une incidence accrue des LMNH [108,121].

3.3.2.2.2 Les transplantations d'organe :

L'incidence de lymphomes est maximale dans les transplantations cœur-poumon et lorsque sont utilisés des protocoles d'immunosuppression forte comme ceux incluant les anticorps monoclonaux anti-lymphocytaires [77].

3.3.2.2.3 Maladies dysimmunitaires

Certaines s'accompagnent d'une incidence plus élevée de LMNH dont :

- Le Syndrome de Gougerot-Sjögren : L'incidence est 40 fois supérieure à la population générale (lymphome à cellules B)[32] .
- La Polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, sarcoïdose et la maladie cœliaque sont également associés à un risque accru de LMNH[32] .

3.3.2.3 Autres [10,91]

Il ya une augmentation du risque de LNH avec une alimentation riche en viandes, en graisses et en produits laitiers et un effet protecteur avec la consommation de légumes, de fruits, d'œufs et de poissons.

- Diverses études ont recherché la causalité entre l'exposition à des produits chimiques, aux irradiations ou aux médicaments et les lymphomes malins.

- Tabac: Le tabac apparaît selon les études non ou faiblement associé à la survenue des LNH dans leur ensemble.
- Certains solvants
- Le benzène
- La dioxine
- Les Pesticides et les insecticides
- La chimiothérapie
- Les radiations ionisantes

3.4 Etiopathogénie du lymphome gastrique

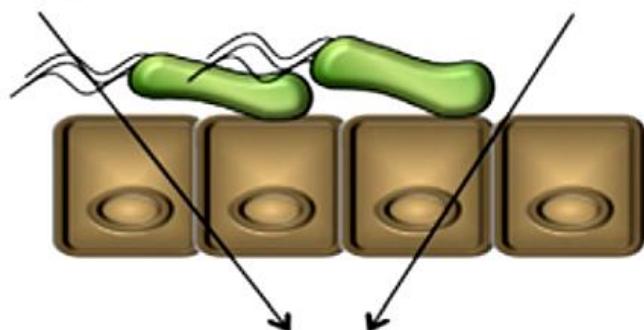
3.4.1 lymphome gastrique du MALT et infection par l'HP(figure 6 et 7)

- Les cellules T activées spécifiques de l'H. P sont capables d'induire, par des cytokines, la prolifération de cellules lymphomateuses B gastriques, et non par la bactérie elle-même. Cette réponse n'est expérimentalement reproduite qu'avec des cultures de cellules de lymphome gastrique du MALT de faible malignité.
- Ce mécanisme de stimulation lymphoïde T locale, lié à la présence de H.P, pourrait expliquer la propriété de ces lymphomes digestifs du MALT de rester longtemps localisés[82,95].
- La réponse inflammatoire de l'infection à H. P et ses conséquences à long terme sont responsables d'une altération de l'ADN par le biais des radicaux libres secrétés au cours du processus inflammatoire [74,95].

Un clone transformé portant la translocation t (11;18) (q21;q21) forme un lymphome de MALT, dont la croissance est indépendante de l'HP et ne répondra pas à l'éradication bactérienne. D'autres transformations ont été remarquées comme la translocation t (1;14)(p22 ;q32) ,t(1;2)(p22 ;p12) impliquant le gène BLC-10, la trisomie 3 ou les délétions p53 et p16 impliquées dans la transformation en haut grade de malignité [74,95].



H. pylori → Inflammation



stress oxidatif et augmentation du
renouvellement cellulaire



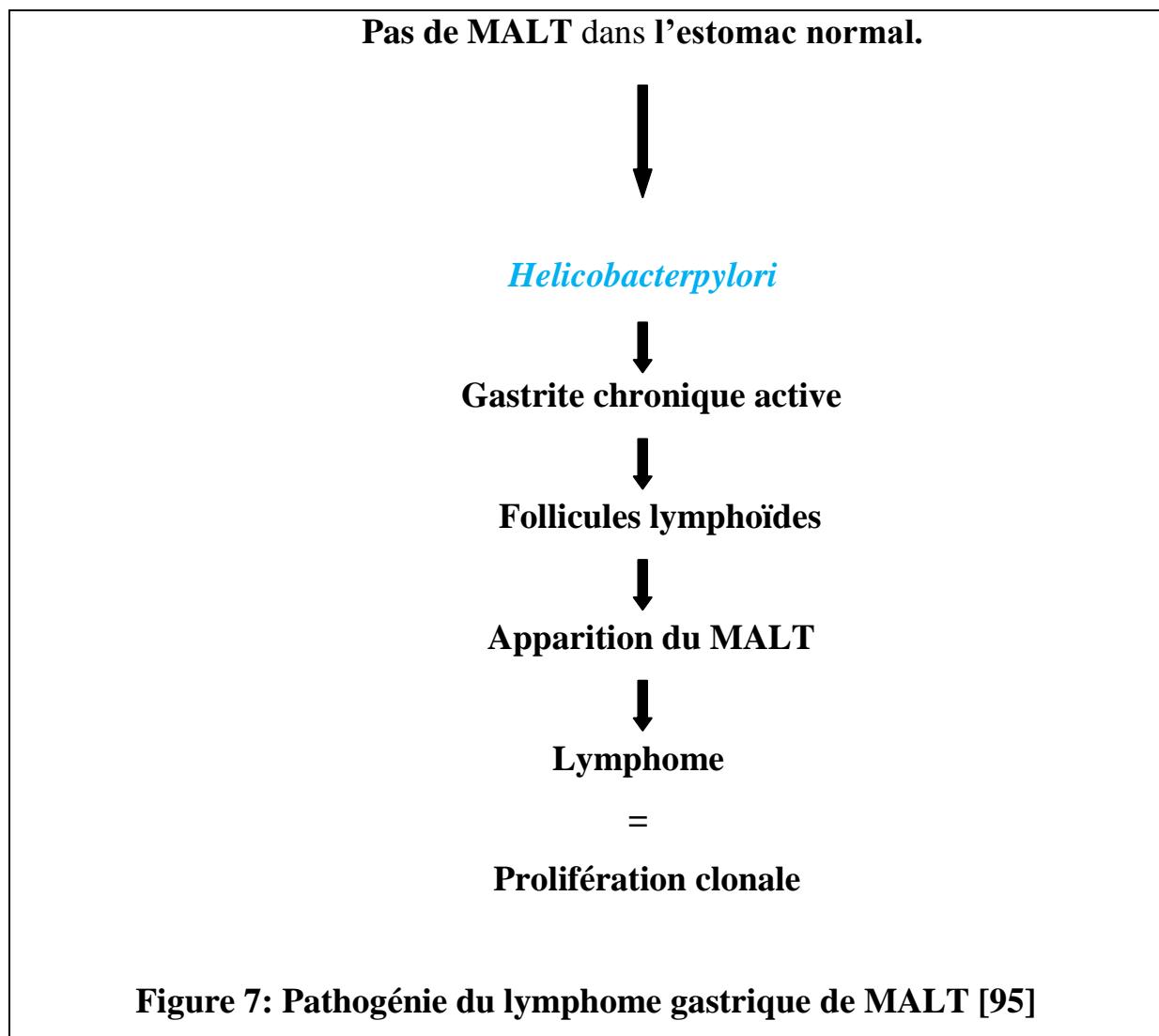
mutations/deletions/translocations



lymphome gastrique

Figure 6 : Pathogénie du lymphome gastrique [95]

On reste toutefois frappé par le contraste entre la très forte prévalence de l'infection à *H. P* dans certaines régions comme l'Afrique et le très faible taux de lymphomes gastriques. Si la présence de la bactérie semble nécessaire au développement du lymphome, elle n'est pas suffisante, et d'autres facteurs génétiques, environnementaux ou de la variabilité des souches bactériennes, entrent probablement en jeu et sont à l'étude [82,95].



3.4.2 Passage du faible degré au haut degré de malignité

On distingue deux types de lymphomes à grandes cellules [74,80] :

- Le premier résulte de la transformation probable d'un lymphome de la zone marginale du MALT lorsqu'il existe une association d'un contingent lymphomateux à petites cellules, avec ses lésions lymphoépithéliales caractéristiques.

- Le deuxième dit de novo est le lymphome diffus à grandes cellules B qui est majoritaire.
- La distinction entre ces deux formes, en fait difficile à établir, ne semble pas avoir d'intérêt pronostique [98](figure 8).

(hématéine-éosine x100) (hématéine-éosine x100) (hématéine-éosine x100) (Giemsa x100)

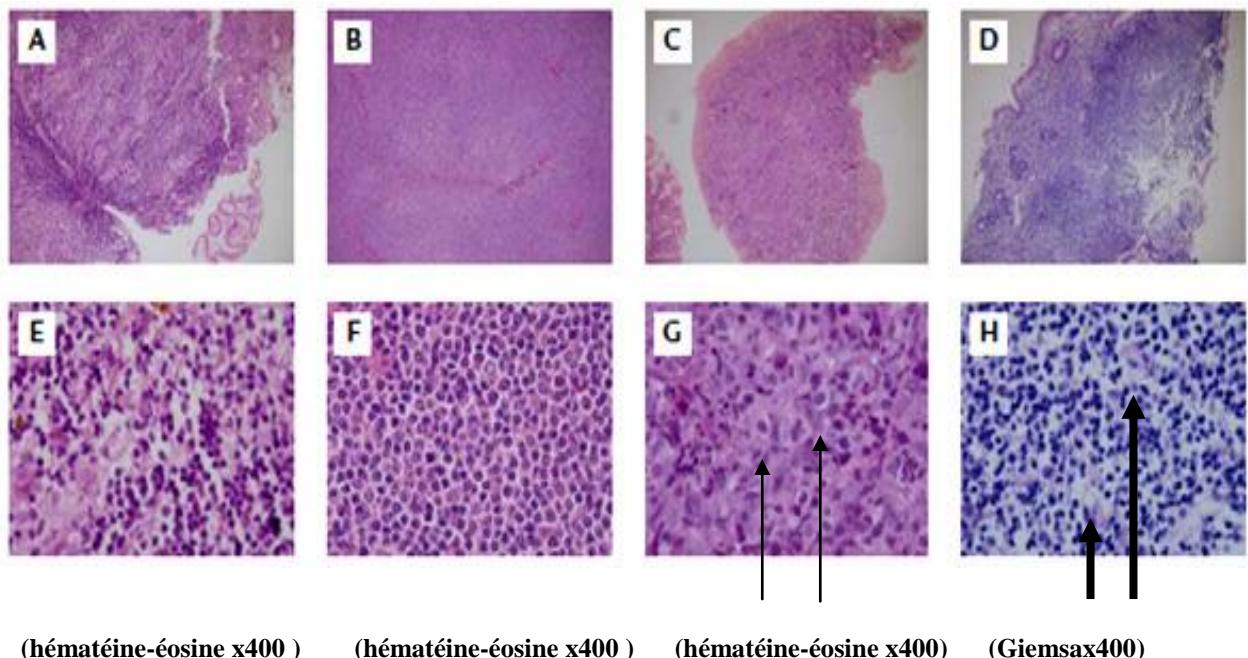


Figure8: Biopsies gastriques montrant la transformation du bas grade au haut grade de malignité [98].

A-E : Lymphomes de la zone marginale du MALT à petites cellules, **B-F :** chorion devient moins dense avec multiplication cellulaire, **C-G :** apparition de quelque grandes cellules (flèches), **D-H :** contingent lymphomateux de grandes cellules associé à des petites cellules et à des lésions lymphoépithéliales (flèche en gras).

3.4.3 La dissémination

Elle est stadifiée selon la "classification" d'Ann Arbor modifiée par Musshoff (tableau I), elle rend compte des résultats du bilan d'extension. D'autres classifications plus spécifiques des localisations digestives sont utilisées en particulier celle du groupe EGILS (European gastro-intestinal lymphoma study group) inspirée de la classification TNM de Paris staging system (tableau II). Elle est fort utile notamment pour les localisations gastriques explorées par échoendoscopie pour codifier l'atteinte pariétale [110].

Tableau I :Classification de Ann Arbor modifiée par Musshoff [110].

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 : <ul style="list-style-type: none">- Stade II1E=atteinte des seuls ganglions contigus ;- Stade II2E=atteinte des ganglions régionaux non contigus.
Stade IIIE	Atteinte localisée du tube digestif associée à une atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme.
Stade IV	Atteinte localisée extra-ganglionnaire non contiguë d'une atteinte ganglionnaire (moelle, hépatique..) .

Tableau II : PARIS STAGING SYSTEM pour les lymphomes gastro-intestinaux[110].

TX extension non précisée

TO pas de lymphome

T1m atteinte muqueuse

T1sm atteinte s/muqueuse

T2 atteinte de musculaire muqueuse et s/séreuse

T3 atteinte de la séreuse

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

NX envahissement ganglionnaire non connu

NO pas d'envahissement ganglionnaire

N1 envahissement ganglionnaire régional

N2 envahissement ganglionnaire abdominal à distance

N3 envahissement ganglionnaire extra abdominal

MX bilan d'extension non connu

MO pas d'autre localisation métastatique

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

BX moelle non explorée

B0 pas d'atteinte médullaire

B1 infiltration médullaire

4. Diagnostic du lymphome gastrique

Le diagnostic du lymphome gastrique est fait la plupart du temps sur des biopsies endoscopiques (98 %). Plus rarement le diagnostic est fait lors d'une intervention chirurgicale [95].

4.1 Etude clinique

Les symptômes digestifs conduisant au diagnostic de lymphome gastrique sont généralement non spécifiques, allant du simple syndrome dyspepsique aux douleurs ulcérées à l'hémorragie digestive [95,117].

4.1.1 Les circonstances de découverte

Les symptômes les plus rencontrés sont [9,44, 46] :

- Les épigastralgies.
- L'amaigrissement.
- L'anorexie.

4.1.2 Examen clinique

Les deux signes les plus trouvés sont [5,43]:

- la sensibilité épigastrique ;
- les masses palpables épigastriques ;
- les autres signes sont moins fréquents comme l'hépatomégalie, la splénomégalie, l'ictère et les adénopathies ;
- les signes de malnutrition peuvent apparaître dans des cas avancés.

4.2 Examens complémentaires

4.2.1 Endoscopie oeso-gastro-duodénale

L'endoscopie joue un rôle très important dans le diagnostic du lymphome gastrique. En plus de préciser le siège, l'aspect macroscopique et l'étendue de la tumeur, elle évalue les lésions associées comme celles liées à une gastrite à HP et elle a aussi une action thérapeutique [31,38,58].

Toutefois, l'aspect endoscopique du lymphome gastrique est non spécifique, présentant des lésions tumorales unifocales ou multifocales, gros plis géants

épaissis, hémorragiques et infiltrantes, encombrants, ou ressemblant aux lésions d'une gastrite [27,102,112].

4.2.1.1 Le siège

Le lymphome gastrique primitif est le plus souvent localisé dans le corps et l'antre de l'estomac avec une prédominance au niveau de l'antre [5,47,88], et avec un pourcentage significatif des atteintes diffuses et multifocales(figure9).

4.2.1.2 Aspect macroscopique

Le Lymphome gastrique peut se révéler en endoscopie sous plusieurs formes:

- la forme massive ou polypoïde qui se présente comme une volumineuse masse tumorale surmontée d'ulcérations de profondeur variable qui fusionnent pour former d'énormes cavités ;
- la forme nodulaire se présente comme de multiples masses polypoïdes ou de multiples lésions ulcérées infiltrantes très proches l'une de l'autre ;
- la forme superficielle se présente comme une anomalie diffuse, étendue sur toute la muqueuse consistant en une surface granuleuse, irrégulière, des plis épais et nodulaires avec de multiples érosions superficielles ;
- la forme infiltrante est particulièrement malaisé car celle-ci se présente comme une gastropathie à gros plis accompagnée souvent d'ulcérations superficielles ou d'érosions: le diagnostic différentiel devrait inclure la maladie de Ménétrier et la linte plastique [52] ;
- un mélange de plusieurs formes est souvent rencontré témoignant de l'aspect polymorphe du lymphome gastrique (par exemple, gros plis au voisinage d'une large tumeur ulcérée, une lésion principale polypoïde au sein de petites masses nodulaires plus petites) [38].

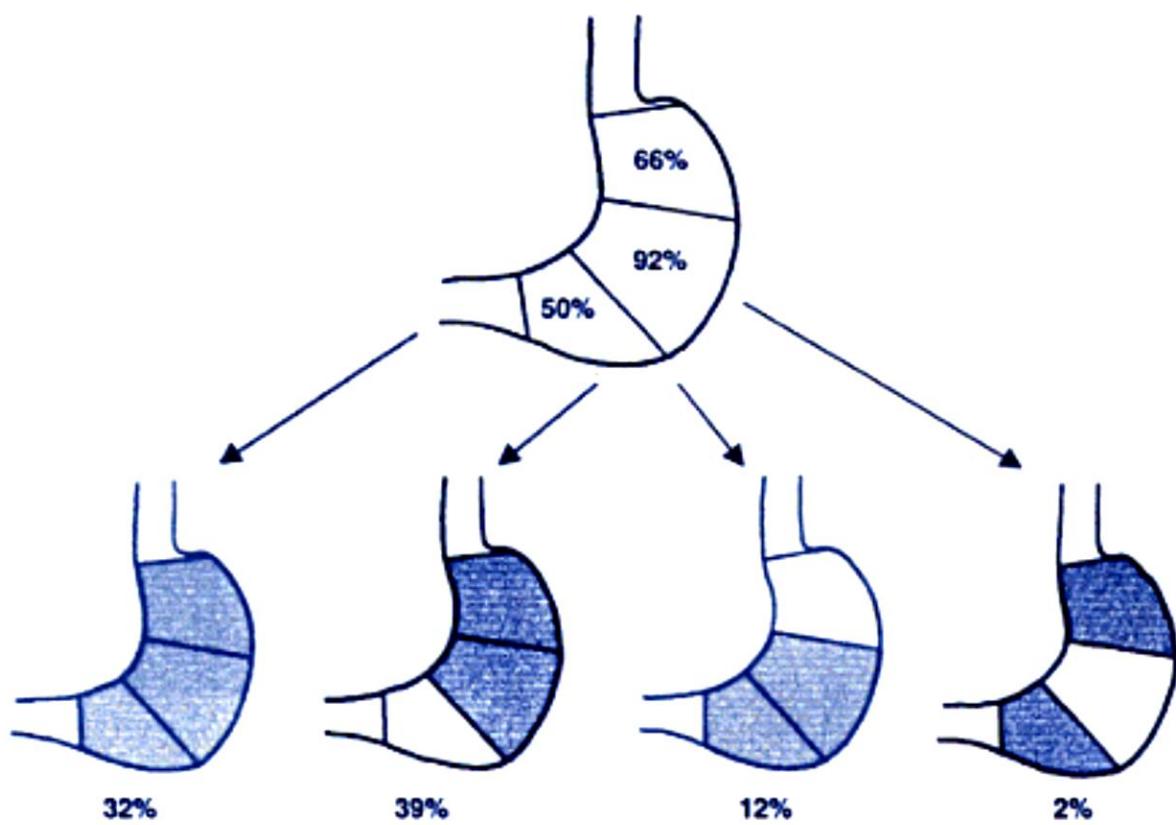


Figure 9 : Les différentes localisations du lymphome gastrique [51]

4.2.2 Biopsie per endoscopique (figure 10)

Il est nécessaire de réaliser des techniques spécifiques de prélèvements biopsiques pour l'obtention non seulement d'un diagnostic tissulaire mais encore d'un typage histologique du lymphome (lymphome de type MALT de bas grade *versus* lymphome gastrique de haut grade) [38,53,65].

Les prélèvements fixés dans le formol 10% permettent l'étude de l'IHC et de la biologie moléculaire, ces prélèvements seront au nombre de dix, effectués sur le quadrant muqueux dans l'antre, le corps et le fundus et aussi sur les parties d'apparence endoscopique normale, avec un test rapide à l'uréase [48,79,95].

4.2.3 L'écho endoscopie gastrique (EE)

Elle joue un rôle très important dans le diagnostic des lésions épithéliales.

Le placement d'un transducteur à haute fréquence immédiatement au contact de la paroi digestive permet la réalisation d'une imagerie à haute résolution non seulement de la configuration pariétale mais également de structures adjacentes extra-pariétales (pancréas, voie biliaire principale, vésicule biliaire, ganglions lymphatiques, vaisseaux) [13,38,50].

L'EE est une technique d'imagerie sophistiquée combinant l'endoscopie à des transducteurs ultrasonores à hautes fréquences (7.5, 12, 20 et 30 MHz) radiaires ou linéaires [38].

En effet, elle permet de localiser avec exactitude une tumeur sous muqueuse dans la paroi digestive.

Trois objectifs sont exigés de l'EE diagnostique [48,94] :

- Examiner les caractéristiques pathologiques de la lésion en fonction de sa localisation pariétale et en fonction de son échostructure (hypodense, hyperéchogène, homogène, hétérogène) ;
- Obtenir des prélèvements tissulaires ;
- Et enfin évaluer l'extension du processus tumoral.

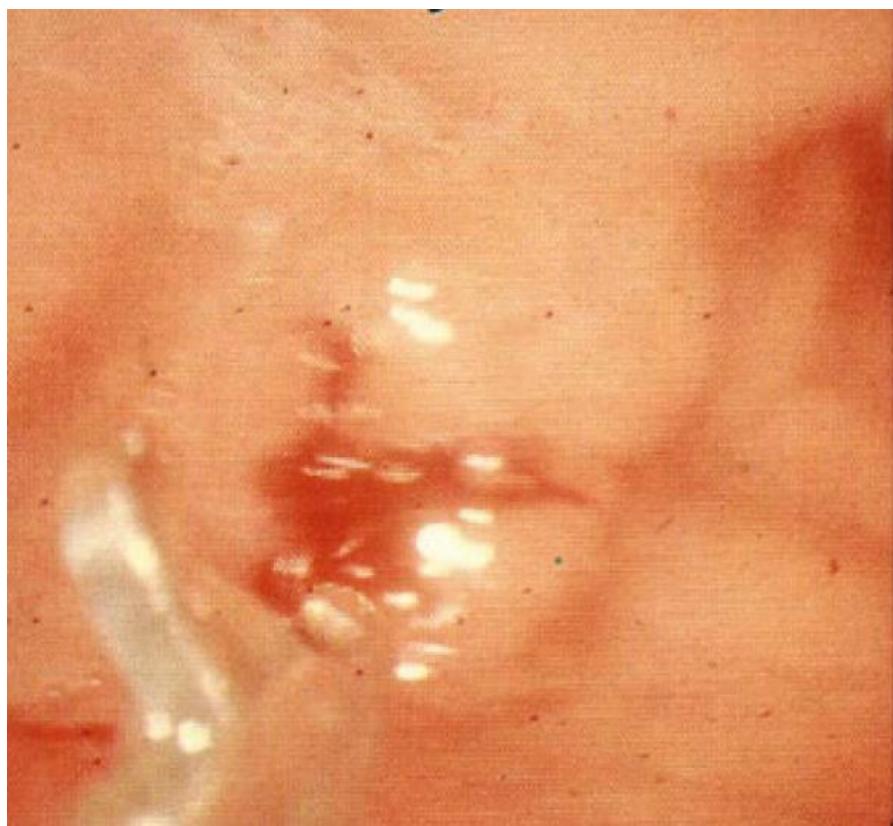


Figure 10: Incision aux ciseaux d'un gros pli gastrique [69].

4.2.4 Anatomopathologie

4.2.4.1 Aspect macroscopique

L'aspect le plus caractéristique est celui d'une lésion infiltrante de la muqueuse gastrique souvent associée à des ulcérations. L'aspect polypoïde au niveau des plis ou confluent sont aussi rencontrés [23].

4.2.4.2 Aspect microscopique

Au niveau du tube digestif, les lymphomes non hodgkiniens se développent à partir du MALT, que ce dernier soit normalement présent (intestin grêle, côlon) ou acquis au cours d'une infection chronique par H.P (estomac).

Les lymphomes gastro-intestinaux primitifs prennent leur origine à partir des lymphocytes B ou T. Au niveau de l'estomac on retrouve essentiellement des lymphomes B.

Ceux-ci sont constitués de proliférations lymphocytaires à petites ou grandes cellules. Les premières sont d'évolution indolente et dites de faible degré de malignité et les secondes spontanément plus agressives et dites de haut degré de malignité.

Les proliférations à petites cellules peuvent poser un problème de classification, voire de diagnostic de degré de malignité et les études immunohistochimiques et moléculaires y jouent un rôle essentiel [35,95].

4.2.4.2.1 Les différents types de lymphomes gastriques

Lymphomes de la zone marginale du MALT à petites cellules dits de faible malignité

Ce sont des lymphomes de faible degré de malignité, d'évolution indolente, généralement localisés et pouvant se transformer en lymphomes de haut degré de malignité lorsqu'il apparaît un ou plusieurs contingents de grandes cellules [95,98]. Leurs caractères histologiques sont stéréotypés associant une infiltration du chorion par des cellules lymphoïdes de petite taille appelées «centrocyte-like» issus de la zone marginale ou dôme, d'une hyperplasie lymphoïde folliculaire et des lésions lymphoépithéliales(figure 11 et 12).

Celles-ci, caractéristiques de ce type de lymphome et toujours présentes, sont définies par une infiltration et une destruction de l'épithélium des glandes et/ou des cryptes par les cellules lymphoïdes «centrocyte-like» [4,80,95,106].

L'étude immunohistochimique (IHC) démontre le phénotype B (CD20+, CD79a+) de la population tumorale, exprimant le plus souvent une IgM (plus rarement IgA ou IgG), retrouvée ou non dans la population plasmocytaire associée et l'absence d'expression de certains anticorps, utiles au diagnostic différentiel avec d'autres lymphomes B à petites cellules (IgD, CD5, CD10, CD23) extrêmement rares au niveau gastrique.

Un réarrangement clonal du gène de la chaîne lourde des immunoglobulines peut être mis en évidence par PCR.

Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment retrouvées sont la trisomie 3 et la translocation t (11;18) [98].

Les lymphomes B diffus à grandes cellules :

La tumeur est constituée de cellules de grande taille (figure 13), de type centroblastique ou immunoblastique avec de nombreuses mitoses. Les caractères IHC sont les mêmes que les lymphomes de type MALT à petites cellules ; on y met plus souvent en évidence des immunoglobulines monotypiques. On distingue artificiellement deux types de lymphomes à grandes cellules. Le premier résulte d'une transformation probable d'un lymphome de la zone marginale du MALT lorsqu'il est associé à un contingent lymphomateux à petites cellules, avec ses lésions lymphoépithéliales caractéristiques. L'autre correspond au lymphome à grandes cellules prenant naissance de novo et classé selon la nouvelle classification OMS en lymphome diffus à grandes cellules B. La distinction entre ces deux formes ne semble pas avoir d'intérêt pronostique. La frontière entre lymphome à grandes cellules et à petites cellules est quelquefois difficile à établir et un véritable consensus sur le nombre et la répartition des grandes cellules nécessaire et suffisant pour affirmer un contingent de haute malignité est difficile à formuler [32,80,95,98]

Petites cellules centrocyteslike Epithélium glandulaire

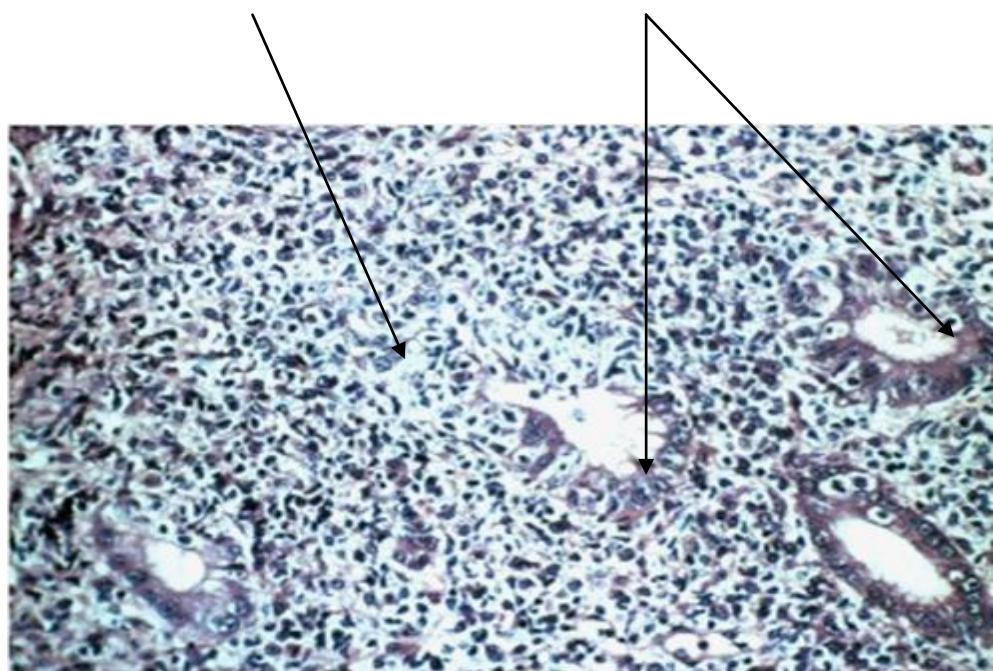


Figure 11 : Biopsie gastrique. Lymphome de la zone marginale du MALT de faible degré de malignité à petites cellules dites centrocyteslike qui infiltre l'épithélium des glandes pour former des lésions lymphoépithéliales (coloration de Giemsa $\times 40$) [12].

Petites cellules centrocyteslike

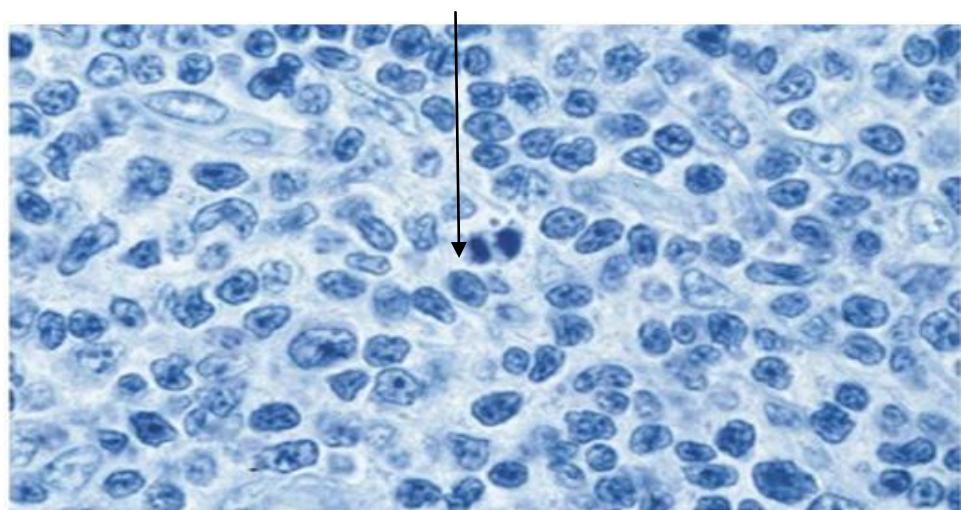


Figure 12: Biopsie gastrique de la zone marginale du MALT. Proliférations de petites cellules dites centrocyte-like (coloration Giemsa $\times 1000$) [95].

Autres formes

Les lymphomes type T sont extrêmement rares au niveau de l'estomac (3,8% de tous les lymphomes gastriques primitifs) ainsi que les lymphomes de Burkitt. Ils sont liés à d'autres facteurs étiologiques principalement HTLV1(human t-cellleukemia virus 1) et l'EBV respectivement [32,108].Les autres types cités dans la classification de ISAACSON sont exceptionnels[55,80,95,98].

4.2.5 Place de l'immunohistochimie

L'immunohistochimie joue un rôle de plus en plus essentiel dans le diagnostic et surtout dans la détermination des sous type du lymphome gastrique [35,69], dans une étude chinoise faite en 2010 sur 87 cas de lymphome non hodgkinien gastrique, l'immunohistochimie a permis de déterminer les sous-types avec 69% de lymphomes B à grandes cellules, 17% de lymphomes type MALT et 9,6% de lymphome T et d'éliminer 3 cas de lymphomes de burkitt et 1 cas de lymphome dumanteau [46]. (Figure 14)

4.2.6 Etude moléculaire

L'étude moléculaire, en complément de l'histologie morphologique standard et de l'immunohistochimie, prend de plus en plus de la place dans le diagnostic et surtout dans l'évaluation pronostique surtout par la détection de la translocation t(11,18) résistant dans la majorité des cas autrement éradicateur de l'HP, ce qui a été démontré par une collaboration GELD (groupe d'étude des lymphomes digestifs) et l'équipe anglaise de Isaacson ,Cette translocation est présente dans 30 % des LG [95].

D'autres transformations peuvent être détectées comme la translocation t (1;14)(p22 ;q32), t(1;2)(p22 ;p12) impliquant le gène BLC-10, la trisomie 3 ou les délétions p53 et p16 impliquées dans la transformation en haut grade de malignité [74,95](figure15).

Grandes cellules centroblastiques

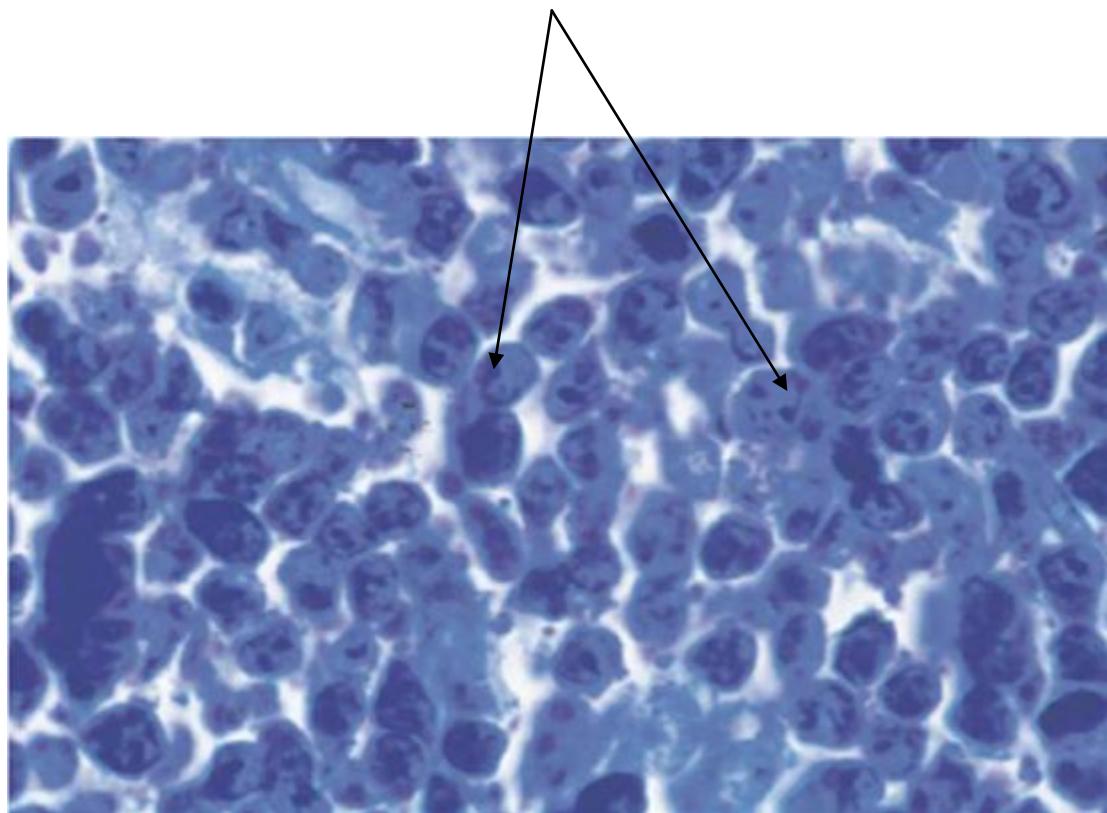


Figure 13: (coloration Giemsax 1000) Lymphome de haute malignité à grandes cellules centroblastiques polymorphes. Morphologie de la population tumorale[95].

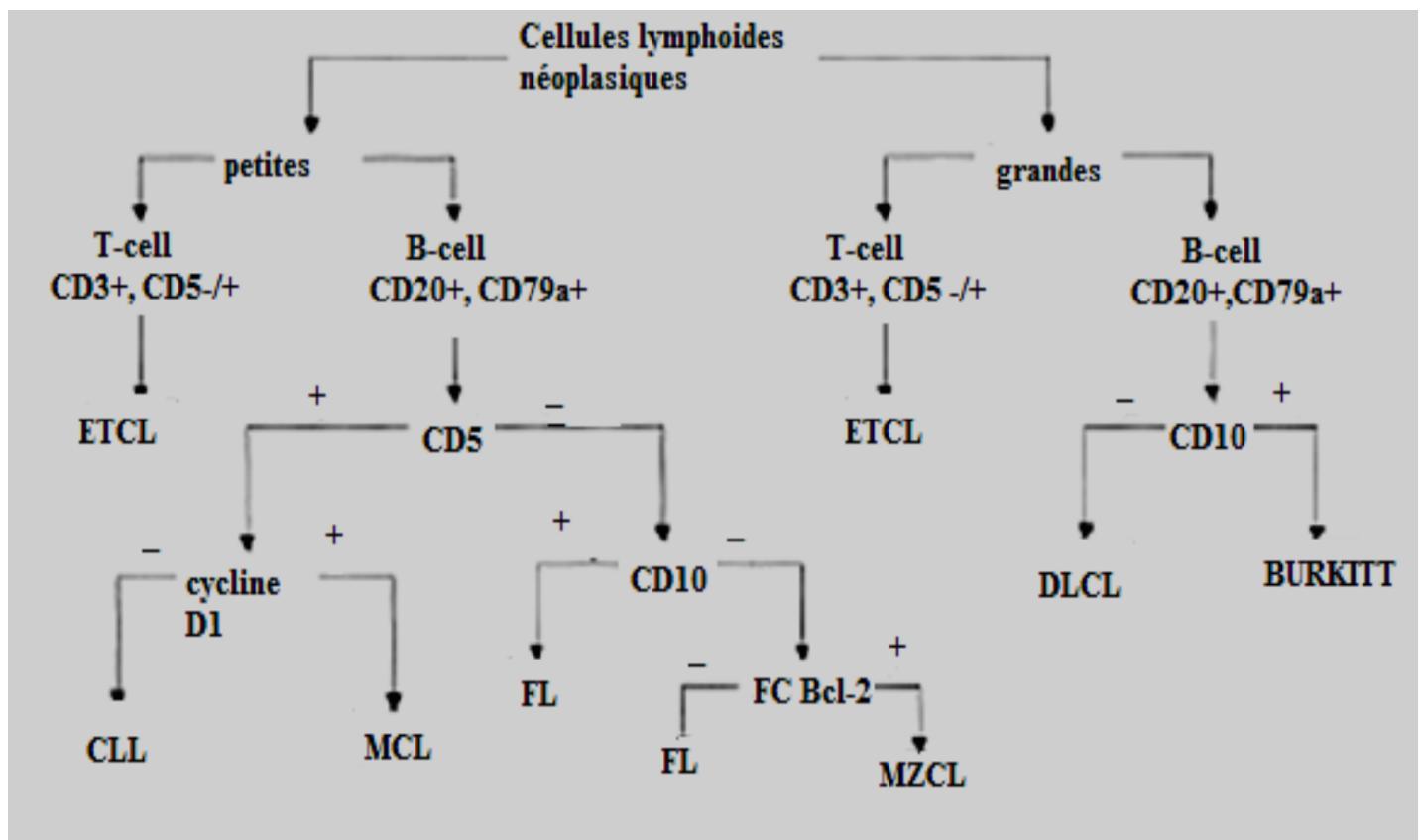
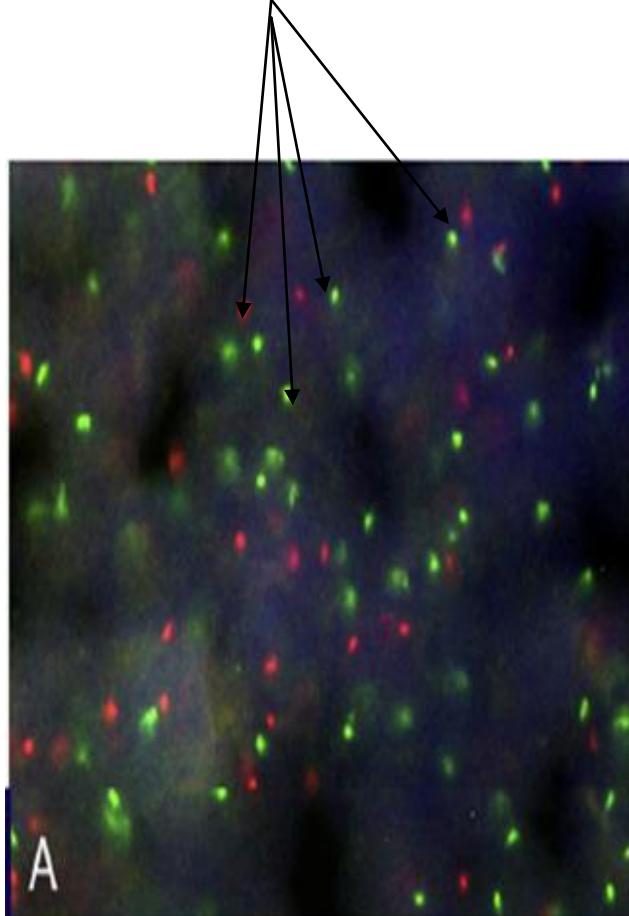


Figure 14: Schéma de l'analyse immunohistochimique d'un infiltrat néoplasique lymphoïde [99].

ETCL : Lymphome T de type entéropathie ; DLCL ; lymphome diffus à grande cellules ; CLL : leucémie lymphocytaire chronique ; MCL : lymphome à cellules du manteau ; FC : centre folliculaire ; FL : lymphome folliculaire ; MZCL : lymphome de la zone marginale.

Témoin :

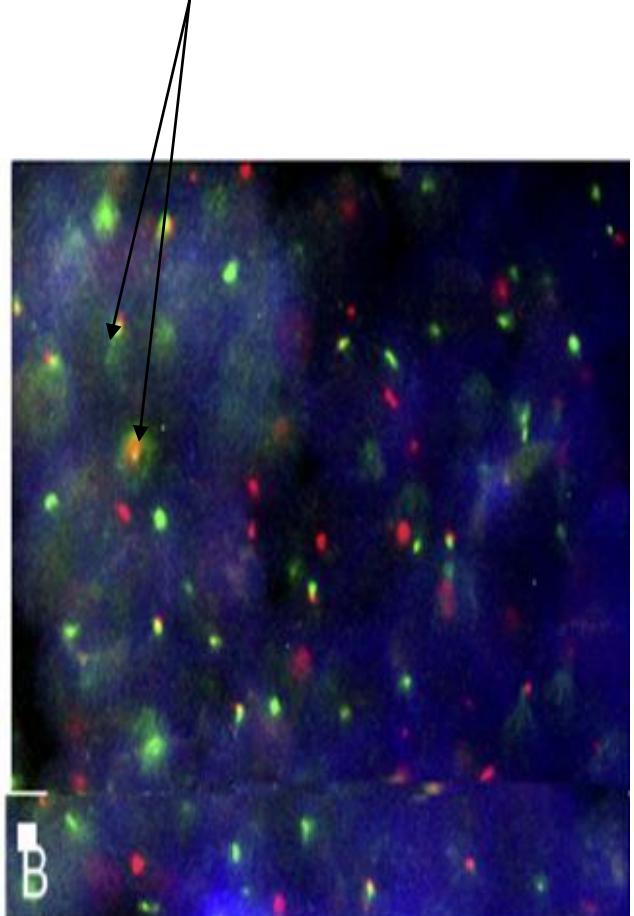
Signal vert et signal rouge séparés



A

Patient :

Signal de fusion jaune orangé



B

Figure 15: Lymphome gastrique du MALT, mise en évidence parhybridation in situ (HIS) d'une translocation ((11 ;18) (q21 ;q21)[74].

A. Témoin : présence de signaux séparés, sur le chromosome 11 (q21), signal vert révélant le gène AP12 et sur le chromosome 18 (q21) signal rouge révélant le gène MALT1.

B : Chez un patient : translocation t(11 ;18) (q21 ; q21) avec présence d'un signal de fusion, jaune orangé .

4.2.7 Echographie abdominale

4.2.7.1 Technique [21,66]

- Ingestion de 75 ml d'eau, en position de décubitus dorsal,
- Sondes de haute résolution avec des fréquences de 7,5 à 13 MHz, l'antre est repéré sur une coupe longitudinale de l'abdomen passant par la veine mésentérique supérieure.
- La région antrale et duodénale sont étudiées par des coupes transversales ou sagittales, le patient pouvant être tourné en décubitus latéral droit.
- La région cardiaque est analysée en décubitus dorsal à l'aide de coupes sagittales récurrentes vers le haut et le fundus en décubitus dorsal ou latéral gauche par des coupes récurrentes et obliques vers la rate.
- Le carrefour bilio-pancréatique exploré à l'aide d'un fenêtre acoustique par ingestion, correspondant à la musculeuse de la face postérieure de l'estomac ne doit pas être confondu avec le canal de Wirsung.

4.2.7.2 Résultats

Le lymphome gastrique se présente soit sous forme tumorale difficile à différencier d'un adénocarcinome (épaississement pariétal hypoéchogène), soit sous forme infiltrante qui est très hypoéchogène, mais sans diminution de la lumière gastrique. La détection d'adénopathies hypoéchogènes et l'absence de métastases hépatiques accroissent la probabilité diagnostique de lymphome [21, 84,66](figure16).

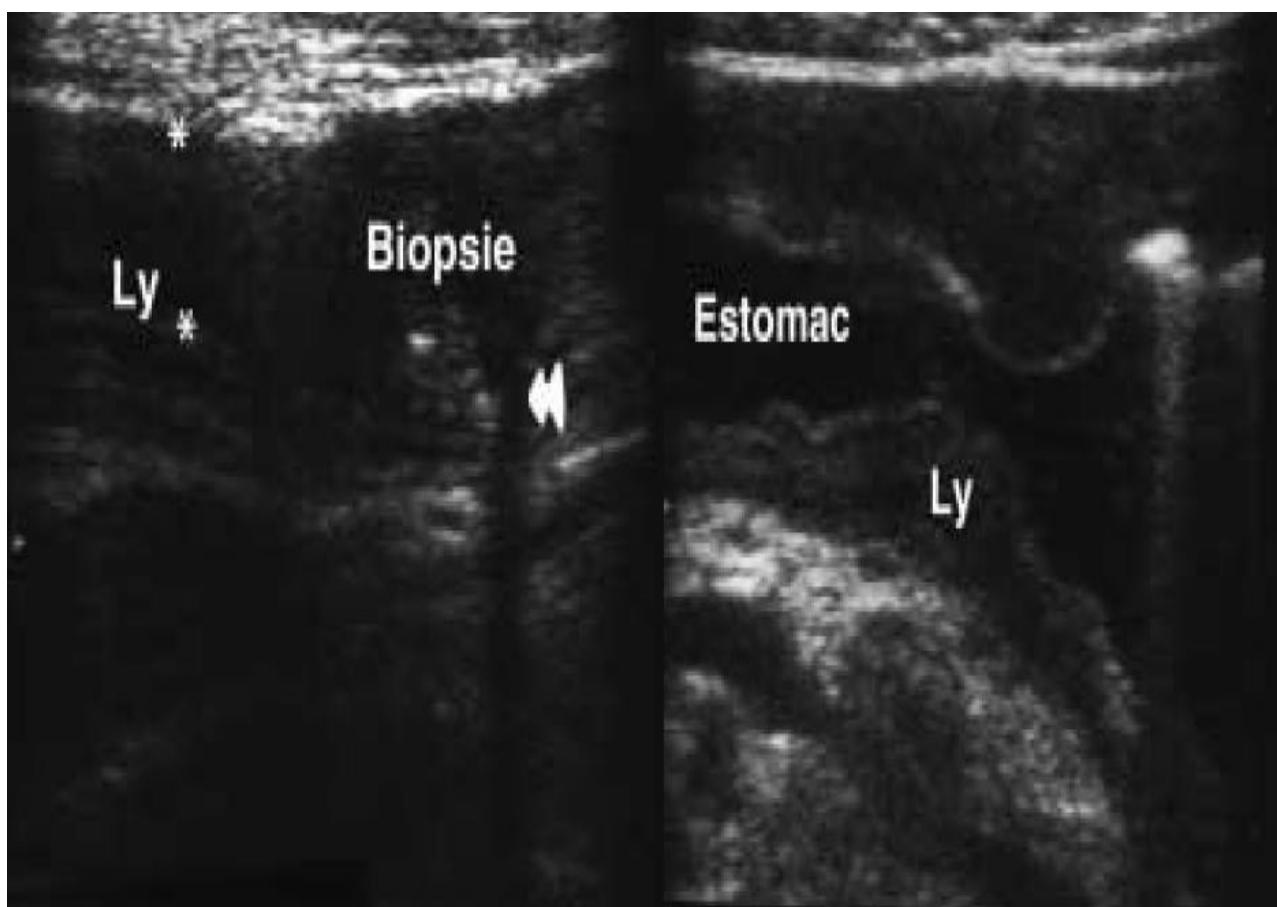


Figure 16: Lymphome gastrique antral en coupé transversale(hypoéchogène), biopsié[66].

4.2.8 Transit oeso-gastro-dudéinal

4.2.8.1 Technique

- L'examen en technique mixte est la règle,
- le patient est à jeun strict,
- Utilisation de la baryte épaisse (Micropaque non dilué), premièrement en position debout en utilisant une petite gorgée de baryte, puis un paquet de poudre effervescente sèche (Gastrobul) dans une cuillérée à soupe et une gorgée de baryte pour laver la bouche et faire avaler la poudre.
- Les clichés sont pris en décubitus OPG et OPD modéré et en position debout et profil gauche [38].

4.2.8.2 Résultats (figure 17,18,19)

Les aspects radiologiques des lymphomes digestifs sont faits de :

- Petits nodules, de masses sous muqueuses ulcérées ou de gros plis
- Aspects infiltrants avec un élargissement focal ou diffus des plis, dans les lymphomes gastriques avancés apparaissent comme des résultants de l'infiltration sous muqueuse de la tumeur.
- La paroi gastrique reste souple et distensible du fait de l'absence de fibrose associée, même en présence d'une infiltration lymphomateuse extensive.
- Lésions uniques ou multiples ulcérées en cas de lymphome ulcére de [58].

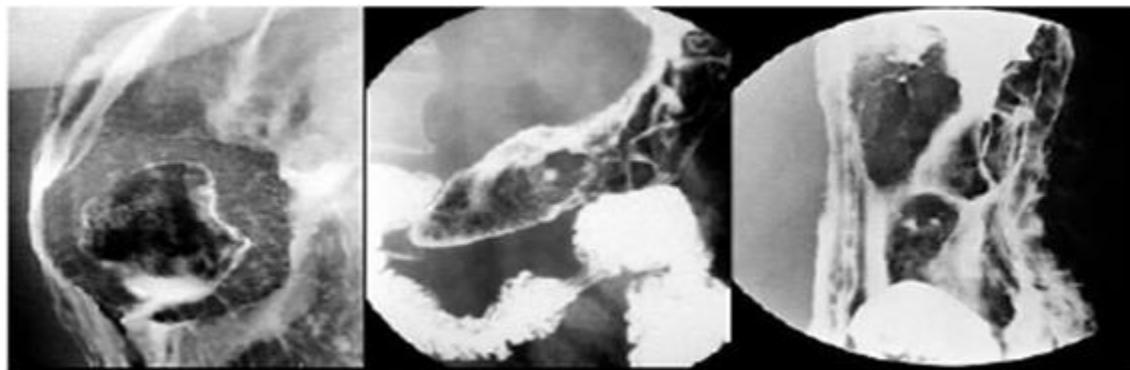


Figure 17: Image en double contraste obtenue chez des patients souffrant de formes différentes de lymphome gastrique de type MALT de haut grade [58].

a. Infiltration sous-muqueuse localisée recouverte d'une muqueuse aréolaire normale avec un cratère central.

b. Infiltration nodulaire diffuse de l'antrum.

c. Multiples masses corporales de taille variable dont certaines sont ulcérées.

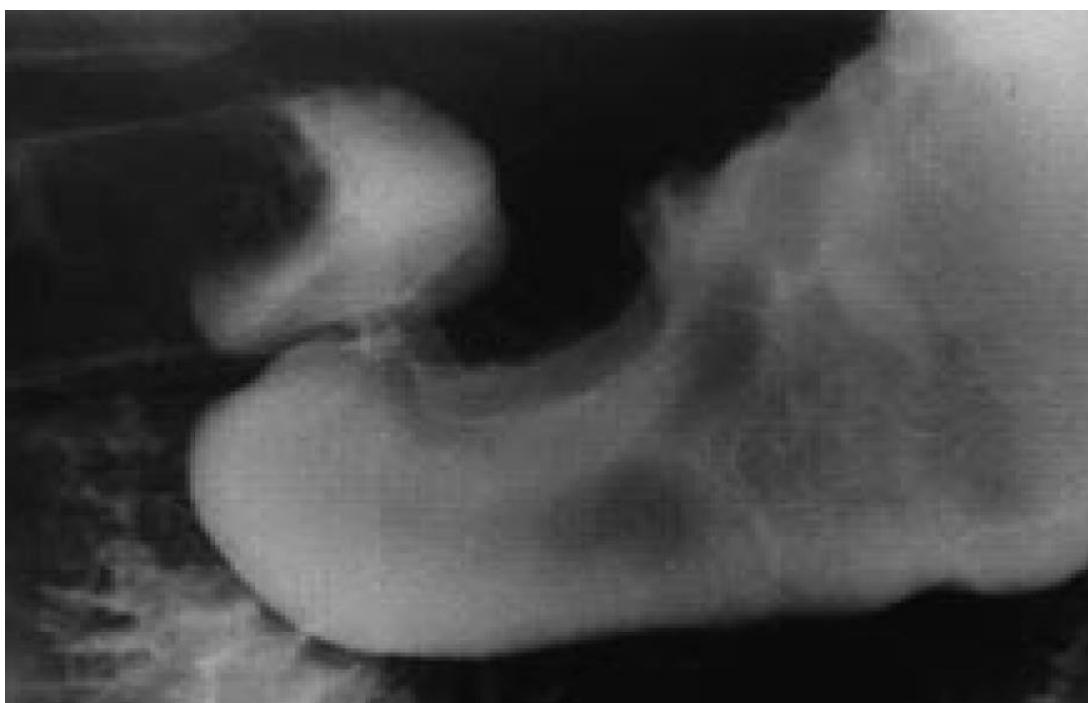
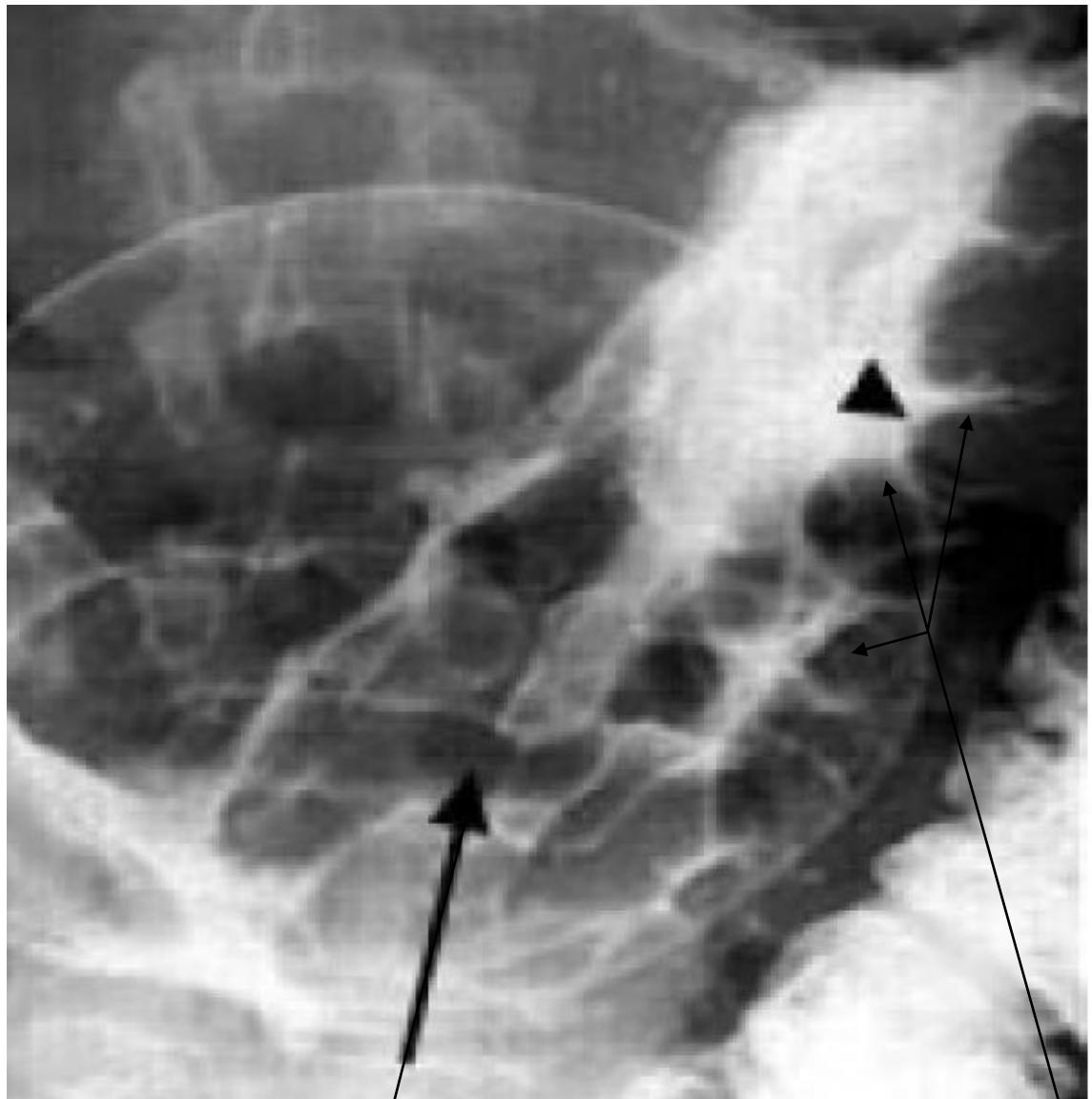


Figure 18 : Lymphome de Malt à petites cellules de bas grade de malignité au stade précoce lacune radio transparente d'ulcération et bonne visualisation des gros plis [58].



Remaniement

Lacunes et spicules

Figure19: TOGD : estomac aux plis hypertrophiés, remaniés (flèche noire). Des lacunes et spicules (tête de flèche) évoquent des ulcérations multiples. Cette lésion infiltrative n'est pas sténosante[38].

4.2.9 Imagerie en coupe : TDM et IRM (figure20)

Le lymphome gastrique peut se présenter sous différentes formes : épaississement localisé ou diffus de la paroi gastrique, forme végétante ou ulcérée.

La distinction avec l'adénocarcinome, peut alors être impossible. Le plus souvent elle se présente comme une infiltration diffuse, circonférentielle de toute la paroi gastrique dont l'épaisseur moyenne est de 3 cm. Des adénopathies régionales sont visibles dans 40% des cas.

Selon une technique rigoureuse : distension de la lumière par ingestion d'eau plutôt que d'opacifiant baryté ou iodé, coupes d'épaisseur limitée à 5 mm jointives, rehaussement correct des structures vasculaires et des réseaux capillaires pariétaux par une injection en bolus suffisante en quantité et en débit, du produit de contraste iodé.

Certaines signes doivent orienter vers le diagnostic d'un lymphome [2] :

- un épaississement diffus de plus de 2 cm ;
- la présence de fissures dans la paroi ;
- l'absence d'infiltration dans la graisse périgastrique ;
- la découverte d'adénopathies mésentériques (signe du sandwich).

Concernant l'IRM, en dehors de cas particuliers, notamment pour la mise en évidence de lésions liquidiennes intra-murales ou juxta-pariétales gastro-duodénales (hématomes géants sous-séreux du duodénum, dysembryoplasies kystiques de type duplication, etc), l'IRM n'a pas à l'heure actuelle de place réelle dans ces segments [7,16].



Figure 20: Scanner d'un lymphome gastrique de haut garde avec épaississement important et diffus de la paroi gastrique, avec présence de fissures intra murales. Absence l'infiltration de la graisse péri gastrique et existence de volumineuses adénopathies de la petite courbure [2].

4.2.10 La laparotomie exploratrice

La laparotomie exploratrice de l'estomac consiste en une incision médiane sous sternale et sus ombilicale ,l'exploration doit être minutieuse guidée par l'exploration échographique ou scannographiquepréalable ,la trans illumination antrale et pylorique à la recherche de petites tumeurs intramurales ,complétée si besoin, d'une gastrotomie exploratrice et de multiples biopsie ou biopsie exérèse in situ ,fermée sur un drain de gastrostomie percutané [8,28,32,95].

- L'exploration abdominale permet mieux que tout autre examen (échographie, scanner, imagerie par résonance magnétique) un bilan complet en précisant l'extension locorégionale, et une classification en particulier pour les stades II (IIE1, IIE2 de la classification de Musshoff) [110]. Elle apprécie les facteurs pronostiques (taille de la tumeur, l'envahissement de la séreuse et l'envahissement ganglionnaire) [28].

Mais ces dernières années, vu le grand progrès réalisé dans les techniques d'exploration surtout l'endoscopie biopsique et l'anatomie pathologique, la chirurgie a perdu sa place en terme de diagnostic pour être réservée seulement aux cas d'urgence révélatrice (hémorragie, occlusion etperforation) [28].

4.3 Diagnostic différentiel

4.3.1 Tumeurs malignes

4.3.1.1 Adénocarcinome gastrique

Le cancer de l'estomac est dans plus de 90% des cas un adénocarcinome, il se développe à partir de l'épithélium gastrique. Son évolution est dans un premier temps locorégional avant de s'étendre au niveau du péritoine, des ganglions puis de diffuser par des métastases [2].

4.3.1.2 Linite gastrique

C'est un cancer infiltrant, avec extension lymphatique et péritonéale. Les symptômes sont tardifs et il n'existe pas de marqueur biologique. L'endoscopie

gastrique peut être normale ou trouver une gastrite à gros plis ; les biopsies superficielles sont négatives. L'écho-endoscopie est l'examen de référence permettant d'évaluer l'extension pariétale et de réaliser des biopsies profondes. L'histologie retrouve un adénocarcinome à cellules en bagues à chaton [88].

4.3.1.3 GIST (Gastrointestinal stromal tumor).

Les GIST se forment dans la paroi de l'estomac. Les cellules de Cajal sont vraisemblablement à l'origine de ces tumeurs. Les GIST résultent de la mutation d'un gène appelé c-kit. Les GIST peuvent être détectés par une coloration immunohistochimique particulière: le CD117 qui met en évidence spécifiquement les récepteur tyrosine kinase. Cette particularité est importante puisque des médicaments spécifiques, comme l'imatinib (Glivec © Novartis), sont disponibles contre ce type de tumeur [22].

4.3.1.4 Léiomyosarcomes

Les léiomyosarcomes se développent à partir des cellules musculaires lisses de la paroi de l'estomac. Il n'y a pas de médicament spécifique contre ce type de tumeur. En particulier, les léiomyosarcomes ne répondent pas à un traitement d'imatinib (Glivec © Novartis). La distinction entre les léiomyosarcomes et les GIST peut nécessiter des examens pathologiques très spécialisées [2].

4.3.1.5 Métastases

Des localisations secondaires d'un cancer situé dans un autre organe se développent rarement dans l'estomac. Le plus souvent, les métastases proviennent de mélanomes, d'un cancer du poumon ou du sein.

Dans une série récente, il a été rapporté 11 cas de métastases gastriques de cancer du sein parmi 260 tumeurs métastatiques [110]. Ces métastases gastriques de cancer du sein sont très fréquemment d'aspect en tout point comparable à ce qui est décrit dans les formes primitives sur un plan morphologique. Un examen des seins est donc nécessaire chez la femme afin

d'éliminer ce diagnostic, ainsi qu'une recherche de récepteurs hormonaux sur les prélèvements anatomopathologiques en cas de doute [94].

4.3.1.6 Tumeurs endocrines

Les tumeurs endocrines gastriques surviennent dans la majorité des cas sur un terrain de gastrite atrophique fundique auto-immune (maladie de Biermer). Elles sont alors multiples, de petite taille, d'évolution lente et métastasent exceptionnellement. Il existe aussi des tumeurs endocrines sporadiques, notamment des carcinomes peu différenciés de mauvais pronostic [9].

4.3.1.7 Sarcome de Kaposi

Très rarement, le sarcome de kaposi peuvent infiltrer l'estomac de manière diffuse et donner des aspects endoscopiques, macroscopiques et échoendoscopiques proches du lymphome gastrique ; ces tumeurs apparaissent le plus souvent dans un contexte d'immunodépression, ce sarcome est pangastrique dans environ 20 % des cas [96].

4.3.2 Tumeurs bénignes

4.3.2.1 Gastrite chronique

La gastrite est définie comme une atteinte inflammatoire de la paroi gastrique, en l'associant à divers degrés de lésions de l'épithélium et du chorion.

Le plus souvent, la gastrite est de découverte fortuite lors d'une FOGD pratiquée pour d'autres raisons(douleurs atypiques...). Parfois, elle est associée à un ulcère gastroduodénal.[101].

4.3.2.2 Ulcère gastrique

L'ulcère gastrique est une perte de substance plus ou moins étendue de la paroi digestive qui atteint la couche musculaire. Il guérit en laissant une cicatrice. On le différencie des érosions, abrasions, exulcérations superficielles qui n'atteignent pas la couche musculaire et qui guérissent sans cicatrice. Cette

cicatrice peut donner l'aspect d'une tumeur gastrique plus au moins étendue [10].

4.3.2.3 Léiomyome gastrique.

C'est une tumeur qui naît des fibres musculaires de la paroi gastrique.

Lorsqu'elle est de petite taille, cette tumeur bénigne peut ne pas être visible à la gastroscopie puisqu'elle se trouve sous la muqueuse gastrique. Un léiomyome de petite taille est généralement asymptomatique. Lorsque sa taille atteint plus de 3cm, le léiomyome gastrique peut s'ulcérer ou saigner [2].

4.3.2.4 Autres (rares)

Des maladies bénignes rares peuvent infiltrer l'estomac et faire évoquer le diagnostic de lymphome gastrique : il s'agit d'adénomes, des tumeurs conjonctives sous muqueuses, des tumeurs carcinoïdes, de la sarcoïdose, des neurofibromes, lipomes, harmatome, ces lésions peuvent avoir la même apparence clinique et radiologique, de sorte que le diagnostic final est donné par l'examen anatomo-pathologique de la lésion [2,10,94].

5. Bilan préthérapeutique

5.1 Bilan d'évaluation du terrain

Avant tout traitement, il est recommandé [95,110]:

- D'effectuer un bilan d'hémostase lorsque la pose d'un dispositif intraveineux est envisagée (taux de plaquettes, temps de Quick, TCA).
- De réaliser la sérologie VIH et de l'hépatite C car l'infection par ces virus favorise l'apparition de lymphomes et que les conséquences thérapeutiques de cette infection sont importantes. Sérologie hépatite B en raison des risques de réactivation sous traitement (Rituximab).
- D'évaluer la fonction cardiaque (ECG, échographie cardiaque) lorsqu'une chimiothérapie comportant des anthracyclines est envisagée.

- De faire un dosage de β -HCG.
- De procéder à une cryoconservation du sperme, des ovaireschez les sujets jeunes sans enfants.

5.2 Bilan d'extension

Ce bilan est généralement le même quel que soit le type histologique et le siège du lymphome [18,82]. Lors de leur découverte, les LG sont dans plus de 70% des cas localisés [110].

Le bilan d'extension doit néanmoins être systématique à la recherche d'une atteinte ganglionnaire à distance ou viscérale associée.

Le bilan d'extension doit comporter [110] :

5.2.1 Bilan clinique

- état général : évaluation de l'indice de performance selon échelle OMS.
- aires ganglionnaires superficielles, foie, rate.
- examen ORL : à la recherche d'une atteinte de l'anneau de Waldeyer [95,110].

5.2.2 Bilan endoscopique

- Endoscopie digestive haute avec des biopsies systématiques étagées (corps, anstre, duodénum) même en l'absence de lésion macroscopique.
- suivre le Protocole de prélèvements pour lymphomes gastriques: utilisation du formol comme milieu de fixation. Dix prélèvements au moins sur la lésion, autres prélèvements à distance. Prélèvements de la lésion en congélation pour techniques de biologie moléculaire (études protocolaires)[18,19].
- il faut effectuer une recherche de HP en histologie (anstre et fundus) et par culture (avec antibiogramme) une résistance au traitement.
- L'entéroscanner peut aussi être envisagé ainsi qu'une échoendoscopie gastrique [38].

5.2.3 Bilan biologique

Il comportera :

- NFS, plaquettes
- recherche d'une population lymphoïde B monotypique dans le sang
- ALAT, ASAT, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale
- électrophorèse et immunofixation des protides sanguins, dosage pondéral des immunoglobulines Les examens biochimiques, hématologiques et immunologiques de routine apportent, en général, peu d'éléments diagnostiques [95].
- LDH totales et taux sérique de bêta-2-microglobuline : évoque une croissance rapide et/ou une masse tumorale importante [95].
- uricémie, calcémie, phosphorémie.
- sérologies VIH, VHB, VHC (après accord du patient).
- sérologie H.Pet éventuellement test respiratoire.

5.2.4 Autres explorations [38]

On demandera :

- Radiographie pulmonaire de face et de profil.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien : La TDM est particulièrement utile pour démontrer l'extension de la masse lymphomateuse et rechercher son invasion dans les structures anatomiques adjacentes ainsi que pour révéler la présence de métastases à distance.
- Biopsie ostéomédullaire et une étude du LCR pour les lymphomes de haute malignité disséminés.
- En cas de laparotomie (parfois nécessaire si complication inaugurelle ou nécessité de diagnostic en cas de doute), devront être précisés :
 - ✓ les caractères de la tumeur et son extension locorégionale ;
 - ✓ l'existence ou non d'autres localisations digestives (examen du grêle) ;

- ✓ l'existence d'une splénomégalie ;
- ✓ l'existence d'une hépatomégalie : biopsies hépatiques dirigées en fonction des lésions macroscopiques ;
- ✓ un inventaire des chaînes ganglionnaires abdominales en précisant le siège des ganglions pathologiques ;
- ✓ Un site central implantable sera posé si une chimiothérapie est indiquée.

5.2.5 Maladies associées

A rechercher tout particulièrement la maladie coeliaque (lymphomes T), immunodépression, infection à VIH, maladie auto-immune[38].

5.2.6 Résumé

Au terme des différentes indications, on peut résumer les bilans cliniques et paracliniques à pratiquer chez un patient atteint de lymphome gastrique comme suit :

Tableau III: Bilan à pratiquer lors de la découverte d'un lymphome gastrique.

Examen clinique	<ul style="list-style-type: none"> -âge, poids, taille, index activité OMS. -adénopathies superficielles, foie, rate, ORL. -signes généraux.
Sang	<ul style="list-style-type: none"> -hémogramme, biologie hépatique, ionogramme, créatinine, calcium, phosphore, acide urique, électrophorèse± immuno-fixation des protides, VS, fibrine, LDH, β2microglobuline, sérologie VIH et hépatites virales. -si possible : marqueurs lymphocytaires (sous-population lymphoïde B monotypique) -sérologie HP
Tube digestif	<ul style="list-style-type: none"> -OEso-gastroduodénoscopie. -transit du grêle. -Echo-endoscopie -recherche de l'HP (per-endoscopie)
Autres investigations	<ul style="list-style-type: none"> -recherche de l'HP(breath test) -TDM abdomino-pelvienne et thoracique -clichés pulmonaires face et profil - biopsie médullaire - étude du LCR -ECG et, si anomalie ou antécédent cardiaque avant anthracyclines :échographie ou fraction d'éjection isotopique.

6. Classifications du lymphome gastrique

6.1 La classification REAL (Revised European-American classification of Lymphoid neoplasms) [39]

Les pathologues, en collaboration avec des cliniciens intègrent les nouvelles connaissances biologiques sur les lymphomes et incluent des critères cliniques. La classification REAL fut publiée. Sa validation clinique fut apportée dès 1997(voir tableau IV).

6.2 Classification OMS [39]

Cette classification est une démarche pragmatique d'intégration des connaissances, ainsi que des différentes techniques et paramètres cliniques permettant de poser un diagnostic reproductible.

Les différents types de lymphomes primitifs du tube digestif (et parmi eux le lymphome gastrique) ont été répertoriés par Isaacson (Voir tableau V) mais cette toute dernière classification de l'OMS 2001 (Voir tableau VI) établie pour l'ensemble des LNH fait actuellement référence et le diagnostic doit être donné selon celle-ci. Elle tient compte de l'origine cellulaire de la prolifération déterminée sur des critères morphologiques, immunohistochimiques et de biologie moléculaire.

Tableau IV: Classification REAL des lymphomes non hodgkiniens [32].

Lymphomes à cellules B :
Lymphomes à cellules B précurseurs
-B lymphoblastique
Lymphomes à cellules B matures :
- Cellules B CLL /
- Folliculaire
- Nodulaire de zone marginale
- Extranodulaire de la zone marginale (MALT)
- Splénique de la zone marginale
- Lymphoplasmocytaire
- Cellules du manteau
- Diffus à larges cellules B
- Médiastinale primitif à larges cellules B
- Burkittlike
- Burkitt
Lymphomes à cellules T :
Lymphomes à cellules T précurseurs :
- T lymphoblastique
Lymphomes à cellules T matures :
- Mycosis fungoïd / syndrome de Sezary
- Cellules T périphériques (plusieurs sous types)
- Anaplasique large à cellules T / cellules null
- Leucémie à cellules T adultes / lymphome

Tableau V : Lymphomes gastro-intestinaux non hodgkiniens primitifs par P. ISAACSON[39].

Phénotype B
<ul style="list-style-type: none"> • lymphome B du MALT* de faible degré de malignité. <ul style="list-style-type: none"> - de type occidental (focalisé) - de type méditerranéen (extensif) : IPSID* (maladie des chaînes alpha essentiellement)
<ul style="list-style-type: none"> • lymphome B du MALT* de haut degré de malignité, avec ou sans composant de faible degré de malignité incluant : <ul style="list-style-type: none"> - centroblastique - immunoblastique - grandes cellules anaplasiques
<ul style="list-style-type: none"> • lymphome centrocytique = polypose lymphomateuse digestive
<ul style="list-style-type: none"> • lymphome de Burkitt ou de type Burkitt
<ul style="list-style-type: none"> • autres types (équivalents aux lymphomes ganglionnaires)
Phénotype T
<ul style="list-style-type: none"> • lymphomes T associés (EATL*) à une entéropathie • lymphomes T non associés à une entéropathie

Tableau VI:Classification des lymphomes gastro-intestinaux suivant l'OMS[39].

<p>Lymphomes B</p> <p><i>Tumeurs développées à partir de précurseurs B</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Lymphome/ leucémie lymphoblastique B <p><i>Tumeurs développées à partir des lymphocytes périphériques B</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Leucémie lymphoïde chronique• Lymphome de la zone marginale de type MALT• Lymphome folliculaire Grade I, II• Lymphome des cellules du manteau• Lymphome diffus à grandes cellules B• Lymphome de Burkitt
<p>Lymphomes T</p> <p><i>Tumeurs développées à partir de précurseurs T</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Lymphome/ leucémie lymphoblastique T <p><i>Tumeurs développées à partir des lymphocytes périphériques T</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Lymphome à cellules T hépatosplénique• Lymphome à cellules T entéropathie

7. Traitement

7.1 But[60,6,115]

- Guérir le malade
- Améliorer la qualité de vie du patient
- Limiter et dépister les complications liées au traitement et minimiser les séquelles thérapeutiques
- Prévenir ou traiter les récidives
- Accompagner le patient dans l'acquisition et le maintien des compétences dont il a besoin pour participer à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie

7.2 Moyens thérapeutiques

Il existe différentes options thérapeutiques à disposition pour le traitement des lymphomes gastriques [115,116] .

- Les mesures hygiéno-diététiques .
- L'éradication de l'Helicobacter pylori.
- La chirurgie.
- La chimiothérapie.
- La radiothérapie.
- Le traitement ciblé.

7.2.1 Mesures hygiéno-diététiques.

On déconseillera le tabac, l'alcool et les plats épicés surtout pendant tout traitement où les douleurs peuvent persister. L'alimentation sera tout à fait normale par la suite. Les dérivés salicylés et les AINS seront déconseillés [111,120].

7.2.2 L'éradication de l'*Helicobacter pylori* [109]

On prescrira :

05 jrs Amoxicilline (1g x 2)

Puis

05 jrs Clarythromycine(500mgx2) + Tinidazole(500mgx2)

} 10 jrs IPP
(double dose)

7.2.3 La chirurgie

7.2.3.1 Les gastrectomies

Le type de résection dépend de la localisation tumorale[115] :

7.2.3.1.1 La gastrectomie polaire inférieure (voir fig.21).

C'est une résection du tiers inférieur de l'estomac (antre et pylore) débutant 2 cm sous le cardia et allant jusqu'au deux tiers de la grande courbure, les artères gastriques droite et gauche, les artères gastro-épiploïques droite et gauche seront ligaturées, la partie mobile du premier duodénum, le tablier épiploïque et les aires ganglionnaires juxtagastriques ainsi que les ganglions coronaires stomachiques. Le rétablissement de la continuité se fait par une anastomose gastrojéjunale [70,116].

7.2.3.1.2 La gastrectomie totale (voir fig.22).

C'est une résection de la totalité de l'estomac, la partie libre du premier duodénum, la partie terminale de l'oesophage, le grand épiploon et les chaînes ganglionnaires juxtagastriques, coronaires et hépatiques. Le rétablissement de la continuité est fait sur une anse en Y [73,116].

7.2.3.1.3 La gastrectomie totale élargie

Elle permet l'exérèse des ganglions de la chaîne splénique en effectuant une spléno-pancréatectomie caudale [87,116].

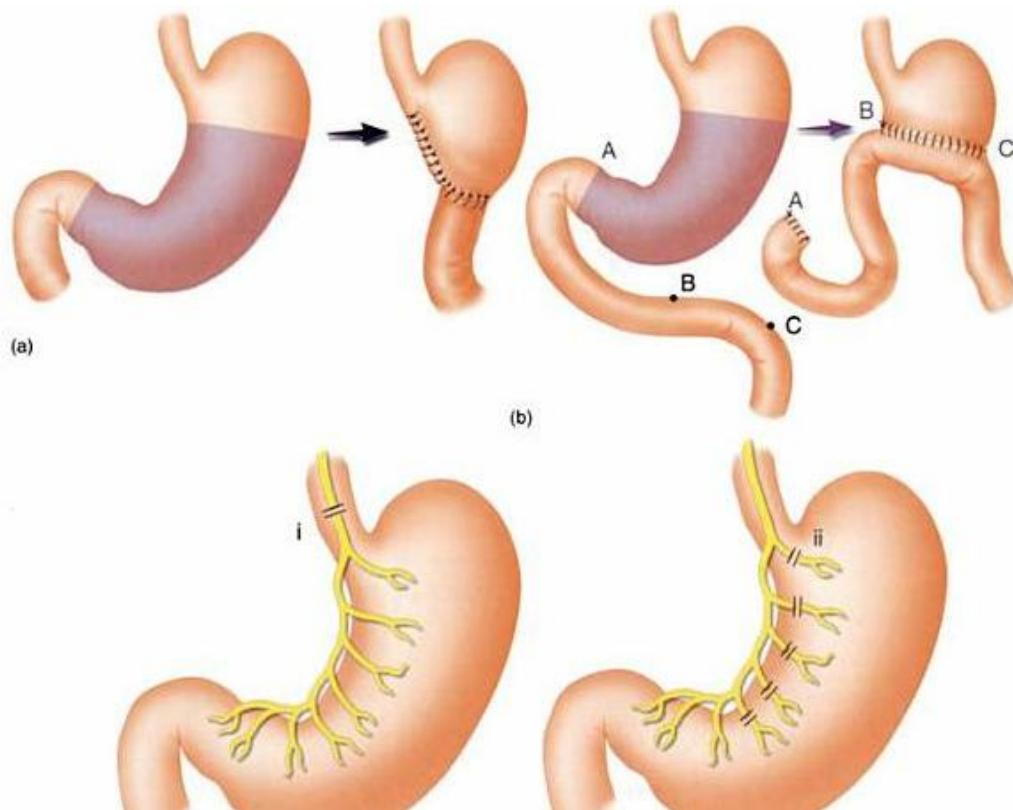


Figure 21 : Gastrectomie partielle – réduction du nombre de cellules pariétales par l'exérèse d'une partie de l'estomac. [115]

a. Gastrectomie de BilrothI ; **b.** Gastrectomie de Poly (ou Bilroth II)

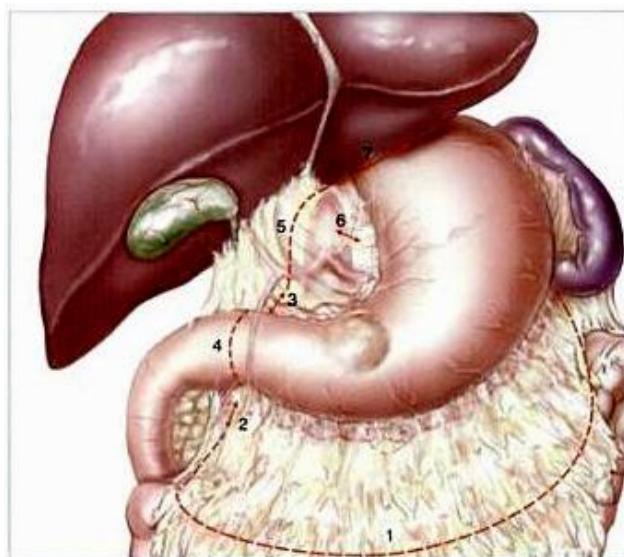


Figure 22 : Gastrectomie totale : étendue de la résection [115].

7.2.3.2 Curage ganglionnaire

L’envahissement ganglionnaire étant un facteur pronostique majeur, la qualité du curage ganglionnaire est essentielle à la fois pour la classification de la tumeur et pour la qualité carcinologique de l’exérèse.

Les équipes japonaises ont précisément décrit 16 sites ganglionnaires répartis en quatre groupes (N1, N2, N3, N4).

Trois types de curages ont été décrits, le curage D1 correspond à l’exérèse du groupe N1, le curage D2 correspond à l’exérèse des groupes N1 + N2 et le curage D3 correspond à l’exérèse des groupes N1 + N2 + N3 [35,37,63].

7.2.3.3 Complications de la chirurgie

Les effets indésirables des gastrectomies, en dehors des complications post-opératoires précoce, concernent 10 à 20 % des patients ayant bénéficié d’une intervention sur l’estomac (résection ou intervention fonctionnelle telle que vagotomie). Ces complications peuvent être fonctionnelles ou organiques [76,107].

7.2.3.3.1 Conséquences fonctionnelles de la gastrectomie

Traduit par des gêne épigastrique et dyspepsie, vomissements, diarrhées essentiellement liquides, dumpingsyndrome (troubles digestifs, de douleurs, de nausées, de diarrhée, de troubles neurologiques à type de malaise et de troubles circulatoires responsables de sudation, pâleur ou rougeurs et survenant précocement au cours ou au décours d’un repas), hypoglycémies et un amaigrissement lié à une malabsorption ou à une anorexie volontaire du patient [76].

7.2.3.3.2 Complications organiques des gastrectomies

Le moignon gastrique est fréquemment le siège d’une gastrite latente. Cette gastrite pourrait être responsable de l’apparition d’un cancer plus de quinze ans après l’intervention. Un cancer gastrique surviendrait chez 1 à 3 % des patients gastrectomisés[76].

Une anémie ferriprive peut être notée dans les suites d'une gastrectomie ; son origine est double :

- Elle peut être liée à une carence d'apport lorsque la gastrectomie se complique d'une anorexie.
- Elle pourrait être liée à des micro-hémorragies au niveau du moignon gastrique.

Une anémie macrocytaire et mégaloblastique peut survenir 3 à 7 ans après une gastrectomie totale[32,33].

7.2.4 La chimiothérapie

De nombreux protocoles de polychimiothérapie ont été utilisés. Le choix du protocole est guidé par le meilleur rapport efficacité/toxicité [33].

Principaux produits utilisés [71] :

La chimiothérapie repose sur les anthracyclines (Doxorubicine ou Adriblastine®), les alkylants (Cyclophosphamide ou Endoxan®), les alcaloïdes de la pervenche (Vincristine ou Oncovin®), les corticoïdes (Prednisone, prednisolone) et les analogues des purines (Fludarabine ou Fludara®) [8,33,104].

La fludarabine est un analogue nucléosidique inhibant la DNA polymérase et la ribonucléotide réductase, favorisant l'apoptose. Sa supériorité sur les autres protocoles chimiothérapeutiques habituellement utilisés a été démontrée par plusieurs équipes sur des patients non antérieurement traités. Elle est le plus souvent associée à un agent alkylant (Cyclophosphamide). Elle peut être responsable d'une toxicité neurologique centrale [8,33,104].

7.2.4.1 Protocoles de chimiothérapie[8,33, 104]

❖ Protocole CHOP [71]

Il s'agit du protocole le plus anciennement utilisé, depuis plus de 20 ans d'utilisation. Il est constitué de quatre molécules : le cyclophosphamide (Endoxan), la doxorubicine (Adriblastine), la vincristine (Oncovin) et la prednisone. L'administration se fait sur 4 jours, toutes les 3 à 4 semaines (tableauVII)

❖ Protocole CVP [71]

protocole CVP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone), est utilisé aussi bien dans les formes localisées que pour les formes plus ou moins étendues des lymphomes de faible malignité, et permet une rémission de 50% à 75% dans un délai de six ans (tableau VIII)

❖ Autres protocoles [71]

D'autres protocoles de chimiothérapie peuvent être utilisés notamment le protocole ACVBP (Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vindesine, Bléomycine, Prednisone), CHOP/Bléomycine (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone, Bléomycine).

Tableau VII : Le protocole CHOP [71]

Protocole	Dose (mg/m ²)	Mode de perfusion	Jours
Cyclophosphamide	750	Perfusion 1heure 500 cc de G5%	J1
Doxorubicine	50	IVL	J1
Vincristine	1,4 (max 2)	IVL	J1
Prednisolone	60	PO	J1 à J5

Tableau VIII : Le protocole CVP [71]

Protocole	Dose (mg/m2)	Mode de Perfusion	Jours
Cyclophosphamide	750	Perfusion 1heure 500 cc de G5%	J1
Vincristine	1,4 (max 2)	IVL	J1
Prednisolone	60	PO	J1 à J5

7.2.4.2 Toxicité de la chimiothérapie [1,36]

Alopécie

C'est la complication la plus fréquente de la chimiothérapie, et est réversible.

Les agents responsables : Anthracyclines, Vincristine, Cytarabine, Bléomycine, Méthotrexate, Cyclophosphamide.

Effets myélosuppresseurs

Des cytopénies peuvent toucher une ou plusieurs lignées et sont responsables de complications infectieuses et hémorragiques [36].

Des hémogrammes réguliers sont nécessaires avant et après l'administration du traitement et l'EPO est prescrite si $Hb < 11 \text{ g/dl}$ avant le début du traitement.

Complications digestives

– Vomissements

La plupart des chimiothérapies sont émétisantes et induisent des vomissements aigus ou retardés par rapport à leur administration.

Il est important de les prévenir en tenant compte du potentiel émétisant de chaque médicament anti-tumoral et du terrain du patient [54].

– Mucites

Elle touche essentiellement la muqueuse digestive et peuvent être source de fortes douleurs nécessitant une analgie par des morphiniques. Elles peuvent

également être source de complications telles que : la dysphagie, la dénutrition, les troubles hydro-électrolytiques, les surinfections) [17,54]

Il n'y a pas de traitement préventif des mucites.

Les agents responsables sont : Méthotrexate, Vincristine, Anthracycline.

Complications cardiaques

- Toxicité immédiate par le biais des troubles hydroélectrolytiques (anthracyclines)
- Toxicité retardée entraînant une insuffisance cardiaque globale, dose dépendante surtout s'il y a des facteurs de risque associés [36].

Complications hépatiques

- Hépatites médicamenteuses (méthotrexate)
- Fibroses hépatiques
- Thrombose des veines sus-hépatique (vincristine)
- Maladie veino-occlusive hépatique (cyclophosphamide) [36]

Complications neurologiques

Ce sont des neuropathies périphériques s'exprimant par des troubles moteurs, une atteinte neurovégétative (vincristine, vinblastine, cisplatine)

Les neuropathies centrales sont : un syndrome cérébelleux, des crises comitiales, des atteintes des fonctions supérieures (vincristine, cytarabine, interféron) [36].

Complications pulmonaires

Pneumopathies fibrose pulmonaire (cyclophosphamide, méthotrexate, cytarabine, Bléomycine).

Dans le cas de la Bléomycine, la fibrose est dose-dépendante avec dose cumulative seuil de 400 mg/m².

Cette toxicité apparaît également en association avec la radiothérapie [54].

Complications rénales

- Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (ADH).
- Tubulopathies.

Syndrome de lyse tumorale

Ce syndrome est typique des néoplasmes à croissance rapide (leucémies, lymphomes) et il est surtout observé à l'initiation de la chimiothérapie.

Il se manifeste par une hypocalcémie, une hyperphosphatémie et une hyperuricémie avec un risque d'insuffisance rénale [54].

Cette complication peut être jugulée par une hydratation adaptée et une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale.

7.2.5 Radiothérapie

La radiothérapie est proposée pour la plupart du temps en association à la chimiothérapie ou à la chirurgie, elle doit bénéficier des innovations techniques pour pallier au problème de tolérance à long terme [97].

7.2.5.1 Technique d'irradiation [110]

- Patient en décubitus dorsal
- Photons de haute énergie (10 MV)
- Une configuration à trois ou quatre faisceaux, au minimum est requise. La mise en place de ce faisceau sera aidée par la technique conformatrice.
- Tous les faisceaux devront être impérativement utilisés à chaque séance.
- Le traitement sera réalisé chez un patient avec un estomac vide, donc à distance des repas.

Volumes cibles

- Estomac en totalité, c'est-à-dire du cardia jusqu'à l'antre inclus (le lymphome gastrique, en particulier ceux de la zone marginale du MALT étant une maladie pluri-focale).
- Aires ganglionnaires péri-gastriques

Technique conformatrice

- Malade en position de traitement.
- Axes de références définis.

- Scanner : réaliser des coupes tous les centimètres, et si possible tous les 0.5 mm du tiers inférieur de l’œsophage jusqu’à 3 à 5 cm sous la partie inférieure de l’antre.
- L’opacification de l’estomac se fera en faisant avaler au patient une très petite quantité de liquide decontraste (20 à 30cc). Une plus grande quantité conduit à une augmentation du volume gastrique et donc à une surestimation du volume-cible.
- GTV (Gross tumor volume): Estomac à partir du cardia et en incluant l’ensemble de l’antre.
- CTV (Clinical target volume) : inclusion des ganglions périgastriques, il s’agit des ganglions de la petite courbure (relai 1,3 et 5) et ceux de la grande courbure (relai 2,4 et 6) de la classification japonaise.
- PTV (primary tumor volume) : on réalisera une marge de 1 cm autour du GTV.
- Organes critiques à contourner: reins, foie. Des histogrammes dose-volumes pour chacun des ces organes seront réalisés. Habituellement, la technique la plus simple qui protège au mieux ces organes consiste en trois faisceaux (un antérieur et deux latéraux). Des techniques plus complexes peuvent parfois être utiles, en particulier pour diminuer le volume de parenchyme hépatique irradié.

Doses

- Lymphomes de faible degré de malignité de type MALT : 30 Gy
- Lymphomes de haute malignité (exceptionnellement indiqué): en réponse partielle après chimiothérapie : 40 Gy

Fractionnement : 1,8 à 2 Gy/séance ; 5 séances par semaine

Prescription d’anti-HT3 et d’inhibiteurs de la pompe à protons

7.2.5.2 Complications de la radiothérapie

Les complications d'une radiothérapie se divisent en deux groupes qu'il est important de savoir reconnaître : aigues et chroniques. [1,105]

Les complications aiguës [105]

Elles surviennent durant le traitement et évoluent jusqu'à six semaines après ce dernier ; elles sont complètement réversibles si on n'a pas dépassé un certain seuil de déplétion des réserves de cellules souches de la peau, des muqueuses et des épithéliums glandulaires exocrines.

Les complications chroniques

Elles sont beaucoup plus rares, ne touchant qu'une minorité de patients.

Leur apparition est plus insidieuse ; elles peuvent se développer à partir de six semaines après la fin de la radiothérapie, sont peu accessibles aux traitements et impliquent plutôt les cellules souches de la lignée mésenchymateuse, comme le tissu conjonctif de soutien, les muscles, les vaisseaux sanguins et lymphatiques [105].

La toxicité peut être augmentée par une chimiothérapie concomitante, ou par l'existence d'une dénutrition.

Elle peut au contraire être diminuée par une planification rigoureuse des traitements quotidiens, facilitée par les nouveaux équipements et les nouvelles techniques d'irradiation [1].

Après chirurgie gastrique et radiothérapie, il faut aussi penser à doser régulièrement et à long terme la ferritine et la vitamine B12 sériques qui peuvent être mal absorbées [1].

7.2.6 Traitement ciblé

L'anticorps anti-CD20 humanisé (RITUXIMAB) est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 exprimé à la surface de la quasi-totalité des lymphocytes B matures. Ses mécanismes d'action anti-tumorale sont multiples : arrêt de la croissance cellulaire, induction de l'apoptose, médiation de lyse cellulaire, promotion de la chimiosensibilité [34, 71, 103].

Le RITUXIMAB (R) constitue une pièce maîtresse dans le schéma thérapeutique du lymphome CD20 positif [34,103].

Administré à la dose de 375mg/m²/semaine pendant quatre semaines, l'anti CD20 semble avoir une bonne tolérance [71].

7.3 INDICATIONS :

Une concertation multidisciplinaire entre un gastroentérologue, un hématologue, un radiothérapeute, un oncologue medical, un anatomopathologiste et un chirurgien est nécessaire.

La place des traitements locorégionaux et de la chimiothérapie est conditionnée par le degré de malignité histologique, le stade clinique du lymphome et sa localisation. Les formes disséminées relèvent généralement d'une chimiothérapie (CT) [93,101]. En cas de complication (perforation ou hémorragie), la nécessité de la chirurgie ne se discute pas [19].

7.3.1 lymphome de MALT de faible degré de malignité

❖ L'éradication de H.P

Le traitement antibiotique est un traitement initial dans ce type de lymphome gastrique. Ce traitement est toujours indiqué en cas de lymphome de MALT [89].

❖ La radiothérapie

La radiothérapie à la dose de 30 Gy est en soi une option de traitement chez les patients présentant un stade précoce (stades I et II) du lymphome gastrique du MALT réfractaire aux antibiotiques [10,83,97].

7.3.2 Lymphome de MALT disséminé :

❖ Le protocole CHOP + anti-CD20

La chimiothérapie est le traitement de choix dans la plupart des cas [33,89]

❖ La radiothérapie

Elle est indiquée en cas de rechute [89].

7.3.3 Lymphome de haut grade de malignité

7.3.3.1 Stade précoce[8,32,53]

La chimiothérapie

Le traitement conservateur avec six à huit cures de R-CHOP (Rituximab-CHOP) comme traitement exclusif.

La radiothérapie

Elle est indiquée à la dose de 40 Gy, en association à six cures de R-CHOP .

La chirurgie

Elle est désormais reléguée à des patients présentant une hémorragie massive ou une perforation à la présentation.

7.3.3.2 Stade avancé

La chimiothérapie

Les patients à un stade avancé (stade III et IV) sont habituellement soumis à 6 à 8 cycles de R-CHOP.[33]

7.3.4 Résumé

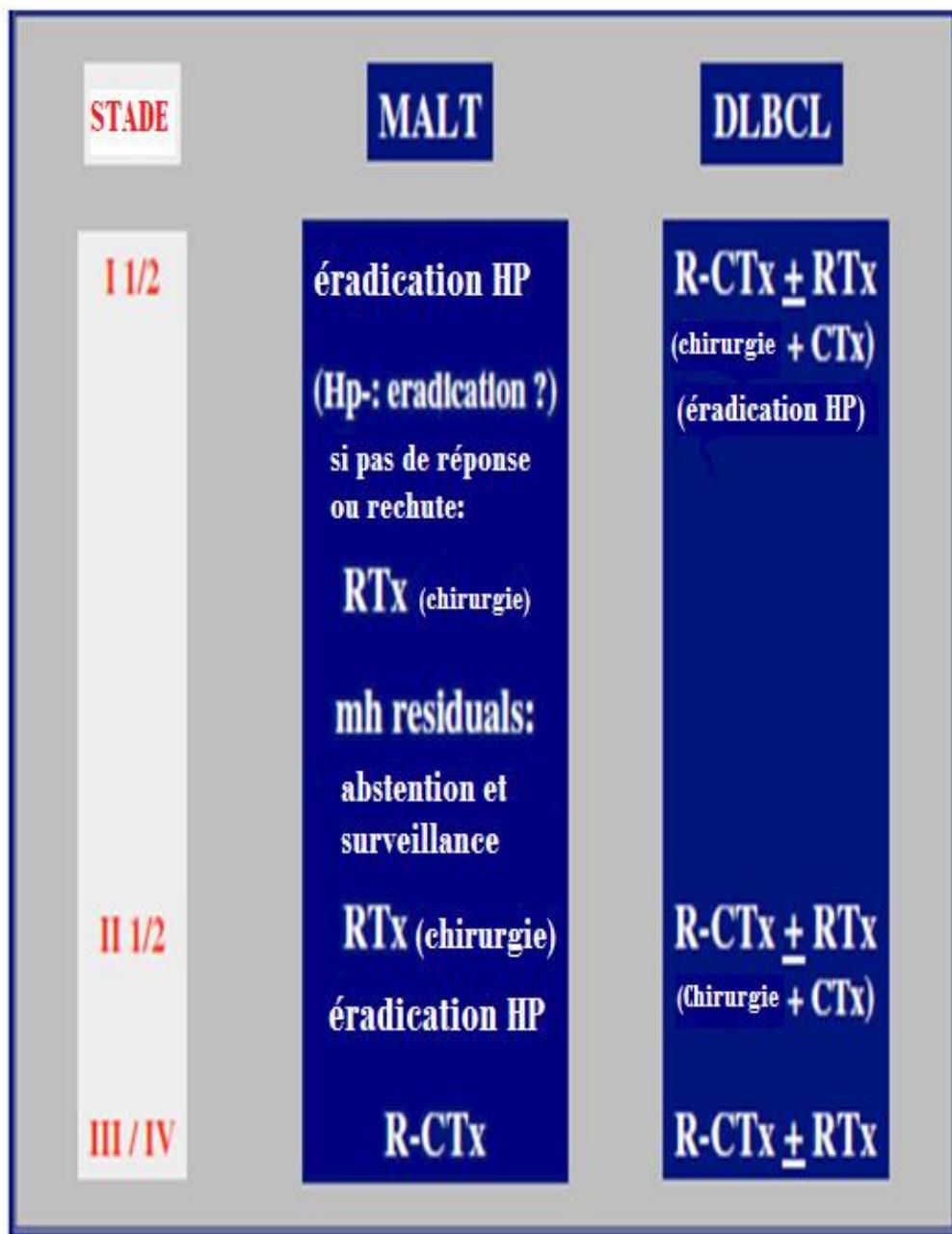


Figure 23 : Les indications thérapeutiques des lymphomes gastriques primitifs selon W. Fischbach[34].

R: Rituximab, RTx: radiothérapie, CTx: chimiothérapie, mhresiduals : résidu histologique malin.

8. Surveillance (figure 24)

La surveillance consiste à dépister les rechutes et à surveiller les complications tardives du traitement.

8.1 Détection des rechutes

Un suivi régulier après antibiotiques est obligatoire car les biopsies gastriques au cours du diagnostic ne peuvent pas exclure totalement la présence d'une composante agressive de lymphome diffus à grandes cellules B, qui aurait besoin d'un autre traitement à visée curative [33].

8.2 Évaluation de la réponse au traitement

8.2.1 Les lymphomes gastriques localisés de faible degré de malignité au statut H.P positif

La fédération francophone de cancérologie digestive a proposé un schéma de surveillance [19]:

a) Quatre semaines après la fin du traitement d'éradication : une gastroscopie avec des biopsies pour vérifier l'éradication de H.P et l'absence d'évolutivité du lymphome avec un test respiratoire éventuel.

Si pas d'éradication de l'H.P: nouveau traitement de 10 jours (en fonction de l'antibiogramme).

b) À quatre mois : une gastroscopie avec des biopsies +/- échoendoscopie

- si progression ou persistance de lésions endoscopiques et de lymphome à l'histologie: traitement alternatif (par exemple radiothérapie),
- si régression des lésions endoscopiques mais persistance d'un infiltrat lymphomateux : contrôle 4 mois plus tard.
- si disparition endoscopique et histologique du lymphome: surveillance tous les 6 mois par gastroscopie avec biopsies +/- échoendoscopie pendant 1 an, puis tous les ans pendant 10 ans.

8.2.2 les lymphomes gastriques localisés de faible degré de malignité statut

H. P négatif[19]

- Bilan précoce, intermédiaire, aux deux tiers de la CT : car si non efficace, faire traitement de rattrapage ;
- à la fin de la chimiothérapie ou la radiothérapie ;
- quatre mois après la radiothérapie ou la chimiothérapie.

8.2.3 les lymphomes gastriques localisés de haut degré de malignité

Les bilans de surveillance se feront tous les 6 mois pendant 1 an puis tous les ans pendant au moins 10 ans [19].

Ces bilans comprennent :

- Examen clinique,
- NFS, plaquettes, VS, LDH, bêta-2-microglobuline, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, GGT, électrophorèse des protidessanguins,
- Contrôle endoscopique de la localisation initialement pathologique avec au minimum,
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien,
- Echoendoscopie éventuellement.

9. Pronostic

Aucun facteur pronostique n'a été clairement identifié dans les études des lymphomes gastriques à ce jour [46,116].

Dans les lymphomes de bas grade dits MALT, les caractéristiques suivantes ont été impliquées dans l'analyse: le sexe, l'âge, la présence de symptômes systémiques, l'envahissement ganglionnaire, une masse tumorale importante, l'efficacité du traitement, le stade clinique, la performance status PS, l'index pronostique international (IPI), le niveau de LDH et d'autres facteurs. Les résultats ont montré que seulement IPI, le stade clinique, le PS score, l'efficacité du traitement et l'envahissement ganglionnaire influencent la survie globale et la survie sans maladie [32,68] (tableau IX).

L'étude chinoise de HUANG faite en 2010 a analysé les caractéristiques cliniques des différents types (principalement DLBCL) du lymphome gastrique localisé et disséminé. Elle a conclu que la performance status PS et l'IPI pouvaient efficacement prédire le pronostic du lymphome gastrique[46](voir tableau IX).

En général, les lymphomes gastriques (surtout localisés) sont de bon pronostic avec une survie à cinq ans allant jusqu'à 85% dans quelques études, après traitement médical et/ou chirurgical[20].

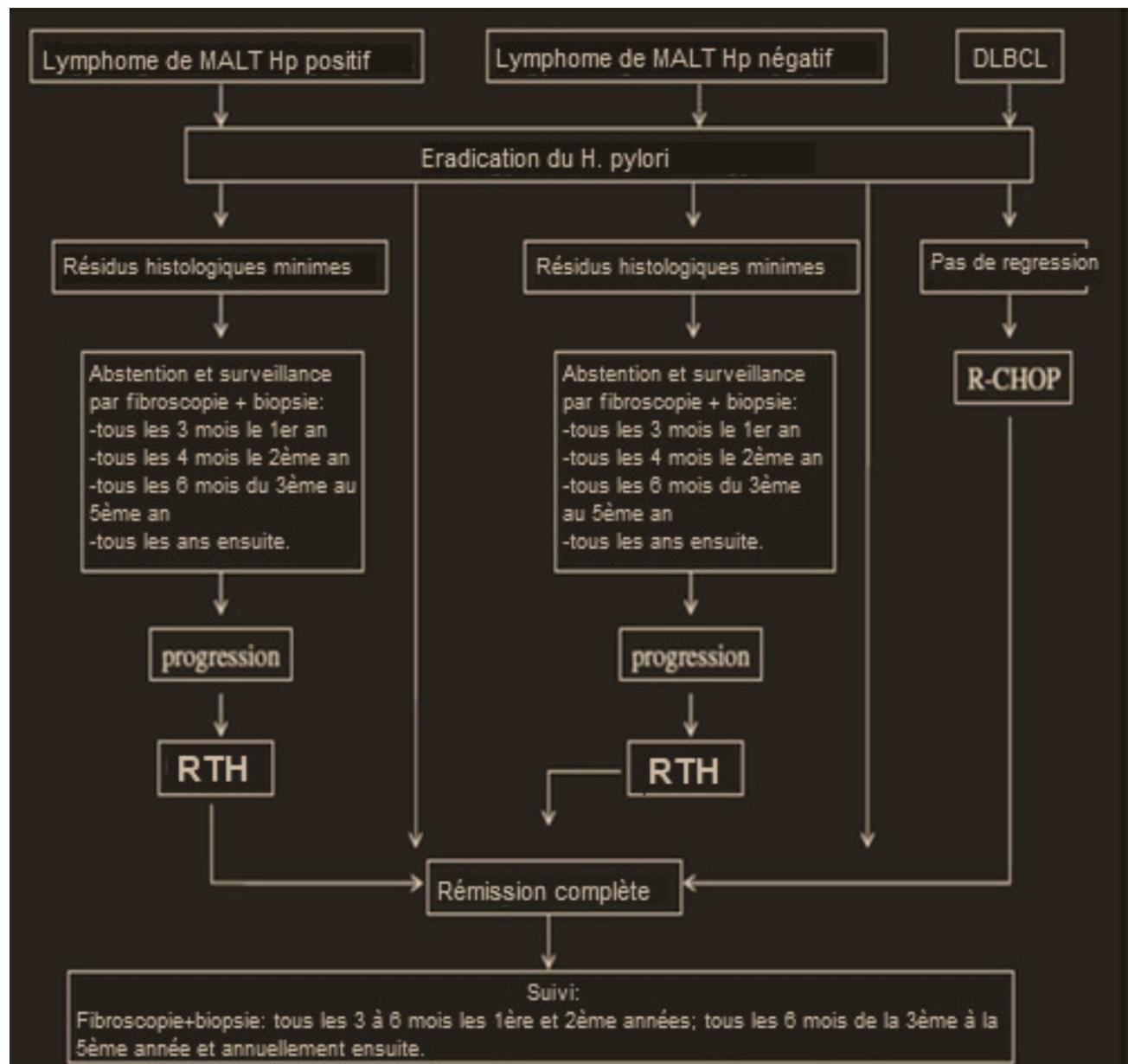


Figure24 : La surveillance des patients traités pour lymphome gastrique selon W. Fischbach. [34]

DLBCL : lymphome diffus à grandes cellules ;

R-CHOP : RITUXIMAB-CHOP.

RTH :Radiothérapie.

Tableau IX : Facteurs de l'IPI [Index Pronostique International] des lymphomes non hodgkiniensagressifs ganglionnaires et extra-ganglionnaires[46].

<u>Critères pronostiques :</u>	Age	LDH	Performance status OMS	Stade	Nombre de localisations extra nodales
	> 60 ans	Elevée	≥2	III ou IV (lymphome disséminé)	> 1
<u>Définition des groupes à risque</u>	- Faible risque :		0 ou 1 critère	SV5=73 %	
	- Risque intermédiaire :		2 (faible).	SV5=51 %	
			3 (fort).	SV5=43 %	
	- Risque élevé :		4 ou 5 critères	SV5=26 %	

SV5=la survie globale à 5 ans

1. Patients et méthodes

1.1 Cadre de l'étude

Notre étude s'est déroulée à l'institut Joliot du Centre Hospitalier Universitaire Aristide le Dantec de Dakar.

C'est un service de référence assurant la prise en charge des patients atteints de maladies cancéreuses avec un recrutement annuel d'environ 3000 patients. L'institut reçoit des patients d'autres hôpitaux du Sénégal mais aussi de la sous-région (Mali, Mauritanie..)

Le personnel est constitué par deux professeurs des universités avec un personnel médical qui comprend quatre chirurgiens, deux chimiothérapeutes, deux radiothérapeutes et des étudiants en formation en oncologie chirurgicale.

Le personnel paramédical est composé de deux radio-physiciennes, de trois techniciens de radiothérapie, de quatre infirmiers diplômés d'état, cinq infirmiers brevetés, trois aide-infirmiers, deux instrumentistes, six garçons de salle.

Les principales activités du service sont les consultations, les hospitalisations, les explorations paracliniques, les interventions chirurgicales.

1.2 Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, portant sur les dossiers de malades traités à l'institut Joliot Curie du Centre Hospitalier Universitaire Le Dantec porteurs d'un lymphome malin non hodgkinien gastrique et traités entre Janvier 2005 et Décembre 2012.

1.3 Population cible

Nous avons exploité tous les dossiers des malades ayant une pathologie gastrique durant cette période. Nous avons enregistré 120 malades atteints de néoplasie gastrique.

Nous avons recueilli les données des cinq malades atteints de lymphome malin non hodgkinien gastrique confirmé par un examen anatomopathologique.

1.3.1 Critères d'inclusion

Nous avons sélectionné tous les malades dont :

- le siège de la tumeur était au niveau de l'estomac ;
- le diagnostic de lymphome gastrique était confirmé par une étude anatomo-pathologique ;
- les patients de tous âges et de tous sexes ;
- les patients reçus dans la période considérée ;

1.3.2 Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans l'étude :

- les patients présentant un LMNH à d'autres localisations digestives ;
- Les patients présentant un lymphome secondaire de l'estomac ;
- Les autres néoplasies gastriques :
 - Les adénocarcinomes gastriques
 - Les tumeurs stromales gastrique
- Les patients reçus pour suspicion de néoplasie gastrique sans preuve anatomo-pathologique qui étaient au nombre de 20.
- Les patients avec une étude anatomo-pathologique révélant une tumeur bénigne.

1.4 Paramètres étudiés

1.4.1 Méthodes de recueil

Nous avons mené une étude rétrospective sur une période de huit ans Janvier 2005 au Décembre 2012.

Toutes les données ont été recueillies à partir des dossiers des malades.

Notre étude portait sur les lymphomes siégeant au niveau de l'estomac allant du cardia au pylore.

Les données épidémiologiques incluaient l'âge, le sexe et la race.

Les données cliniques comprenaient les antécédents , la durée d'évolution ,les signes généraux , les signes fonctionnels et les signes physiques.

Les données paracliniques incluaient les bilans biologiques (sanguin, rénal et hépatique), sérologiques, radiologiques et histologiques.

Nous avons recherché le type de protocole utilisé et les réponses retrouvées ainsi que les complications que présentaient les malades.

La chimiothérapie a été appréciée et basée sur 4 types de réponse :

- Réponse complète : disparition de toute évidence de la maladie et l'absence d'apparition de nouvelle maladie pour un intervalle spécifique.
- Réponse partielle : réduction de plus de 50% de la somme des plus grands diamètres de toutes les lésions.
- Réponse minimale (stabilisation) : toute réponse qui est inférieure à la réponse partielle.
- Progression : apparition d'une nouvelle maladie durant la chimiothérapie ou l'évolution de la maladie existante.

Nous avons recueilli les données d'évolution de la maladie : récidive, métastases, rémission, décès et perdu de vue. La rémission clinico-biologique était définie par l'absence de signes cliniques et biologiques d'évolutivité de la maladie.

1.4.2 Méthodes d'analyse

La saisie des données a été effectuée sur Excel Office 2007 de Microsoft Corporation.

1.5 Limites de l'étude

Au cours de ce travail, nous avons été confrontés à certaines difficultés :

- la nature rétrospective qui ne permet pas d'extrapoler le suivi des patients ;
- la faiblesse de notre échantillon liée à la nature monocentrique de ce travail constitue un faible poids statistique.

2. Observations

➤ Observation N° 1 (1839/12)

K S, de sexe masculin, âgé de 57 ans, originaire et résidant à Guinée Conakry, reçu le 02/07/2012.

Motifs d'hospitalisation

Le patient était reçu pour la prise en charge d'une tumeur gastrique.

Histoire de la maladie

Le début remonterait à 08 mois avant son hospitalisation marqué par l'apparition de douleurs épigastriques suivies de vomissements postprandiaux et une constipation, évoluant dans un contexte d'altération de l'état général.

Un bilan était fait à Conakry comprenant :

- Une Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale du **(10/05/2012)** qui objectivait un aspect de néoplasme antral étendu au fundus avec une œsophagite mycosique.
- Un Transit Oeso-Gastro-Duodénal du **(16/06/2012)** avait montré des signes radiologiques en faveur d'une tumeur gastrique et une absence des images en niche ulcéreuse ou aspect de sténose pylorique.

Antécédents

Personnels : Hémorroïdes qui sont traitées médicalement.

Familiaux : présence d'une hypertension artérielle mal équilibrée.

Aucun antécédent de lymphome familial n'a été retrouvé ni d'infections antérieures.

Mode de vie : alcoolique chronique de durée non précise.

Examen général

Conscience claire.

Etat général altéré avec fonte musculaire diffuse OMS=3.

Muqueuses colorées, pas de pli de déshydratation ni de dénutrition.

Mollets souples sans œdèmes des membres inférieurs (OMI).

Examen Physique

L'examen de l'abdomen avait révélé à la palpation avec une masse au niveau de la région épigastrique sans adénopathies associées.

L'examen du foie était normal : pas de voussure de l'hypochondre, le bord inférieur n'était pas palpable et le bord supérieur était percutable au 5ème espace intercostal (EIC) sur la ligne médio claviculaire droite (LMCD).

La rate n'était ni palpable ni percutable.

Les aires ganglionnaires étaient libres.

Le reste de l'examen était normal.

Examens Paracliniques

– Examens biologiques (02/07/2012)

- La glycémie à jeun était à 0,82g/l ; le bilan hépatique (ASAT : 18UI/L ; ALAT : 10UI/L) et le bilan rénal (Urée : 0,35g/l ; créatinémie : 6,09 mg/l).

-La NFS du (17/07/2012) avait objectivé une anémie normochromenormocytaire avec un taux d'Hb à 10 g/dl , VGM :86,4 fl , CCMH :32 g/dl .

-LDH : 444U/I.

– Bilan radiologique

- **Un scanner Thoraco-Abdomino-Pelvien** qui a été réalisé le **04/07/2012** objectivait un processus gastrique infiltrant ; un emphysème pulmonaire ; un petit kyste hépatique. Le bilan d'extension était négatif.

- **Une Echodoppler cardiaque** qui a été faite le **17/07/2012** montrait :

- Les cavités cardiaques n'étaient pas dilatées.
- Un léger bourrelet septal sous aortique non obstructif.
- La fonction systolique du VG et du VD était conservée.

- Le tronc de l'AP était de calibre normal.
- Une insuffisance mitrale modérée (SOR : 29mm², VR : 33 ml/s).
- Une petite insuffisance tricuspidienne, pressions pulmonaires normales.
- **Etude anatomopathologique et immunohistochimique(02/07/2012)**

Cet examen montrait une infiltration du tissu conjonctif par des nappes diffuses d'éléments lymphoïdes de taille petite à intermédiaire, la surface est ulcérée jusqu'en profondeur.

En périphérie, quelques glandes régénératives montrent des images lympho-épithéliales.

L'étude immunohistochimique montrait : CD20(+) ; CD 10(+) ; CD 5 (-)

Résumé

Il s'agit d'un patient âgé de 57 ans, alcoolique chronique, avec un état général altéré à 3 selon la classification de l'OMS, qui présente un lymphome malin gastrique à **petites cellules de type folliculaire diffus**, avec une extension évaluée à **IE** selon la classification de Ann Arbor modifiée.

Indication

- Une chimiothérapie seule a été décidée.

Traitement

Le patient avait bénéficié d'une première cure de chimiothérapie suivant le protocole CVP le 25/07/2012 :

Endoxan 400 mg /m² en per os de J1 à J5.

Prednisone 100 mg /m² en per os de J1 à J5.

Vincristine 1.4mg/m² en intraveineuse.

Evolution

Notre patient est décédé le 03/07/2012 à J8 du traitement au sein de notre service à 9h40 dans un tableau de convulsions, hématurie, des troubles du rythme. Le bilan biologique fait en urgence retrouvait une créatinine élevée avec une hypocalcémie, hyperphosphatémie, hypernatrémie et une hyperuricémie.

➤ **Observation N° 2 (2356/08)**

YO.C, âgé de 72 ans, originaire et résidant en Mauritanie, hospitalisé le 08/10/2008.

Histoire de la maladie

Le patient a été adressé du service de médecine interne pour une prise en charge d'une tumeur gastrique avec une symptomatologie faite d'épigastralgie évoluant depuis 04 mois. Il a bénéficié d'une FOGD le 25/09/2008 qui avait trouvé de gros plis congestifs, ulcérés, bourgeonnant au niveau du pylore d'allure maligne.

L'examen anatopathologique effectué le même jour a mis en évidence une prolifération tumorale indifférenciée et sans détection de l'Hélicobacter pylori.

Antécédents

Les antécédents personnels et familiaux étaient : aucun antécédent de lymphome a été détecté ni d'infections antérieures.

Mode de vie : le patient n'est pas tabagique ni alcoolique.

Examen Général

Conscience claire

Bon état général OMS=1.

Muqueuses colorées, pas de pli de déshydratation ni de dénutrition.

Mollets souples sans œdèmes des membres inférieurs (OMI).

Examen Physique

L'abdomen respirait bien, souple, sans masse palpable.

L'examen du foie était normal : pas de voussure de l'hypochondre, le bord inférieur n'était pas palpable et le bord supérieur était percutable au 5ème EIC sur la LMCD.

La rate n'était ni palpable ni percutable.

Les aires ganglionnaires étaient libres.

Le reste de l'examen était normal.

Examens complémentaires

- Le bilan biologique qui a été fait le 10/10/2008 retrouvait :
 - Un taux d'Hb à 10 g/dl ; VGM à 75.4 fl ; et CCMH à 31 g/dl (anémie hypochrome microcytaire).
 - Une vitesse de sédimentation accélérée à 120mm 1ere h.
 - Les sérologies virales (Hbs, HVC, VIH) étaient négatives.
- L'étude immunohistochimique avait révélé un lymphome gastrique B diffus à grandes cellules.
- La radiographie thoracique faite le 31/10/2008 n'a pas trouvé de signes évoquant une localisation médiastinale.
- La TDM thoraco abdomino pelvienne le 03/11/2008 mettait en évidence la masse tumorale gastrique, sans effraction pariétale et n'a pas objectivé d'autres localisations digestives ou ganglionnaires.

Résumé

Il s'agit d'un patient âgé de 72 ans sans antécédents particuliers, en bon état général coté 1 selon la classification de l'OMS, qui présente un lymphome gastrique d'allure primitif, de type lymphome **gastrique B diffus à grandes cellules**, classé **IE** selon la classification de Ann Arbor modifiée.

Indications

Chimiothérapie exclusive selon le protocole CHOP.

Traitement

Notre patient avait bénéficié de 4 cures de CHOP :

Adriblastine 50 mg ; Endoxan 775 mg ; Oncovin 2 mg ; Prednisone 60 mg pendant 4 jours.

Evolution

Le patient avait bien répondu aux 04 cures de CHOP et en rémission complète à 4 ans de recul. Le patient est revu pour la dernière fois en octobre 2012.

➤ **Observation N°3 (365/11)**

M.B, âgée de 45 ans, mauritanienne et demeurant en Mauritanie, hospitalisée le 07/02/2011.

Motifs d'hospitalisation

Notre patiente était adressée de la Mauritanie pour exploration d'épigastralgies chroniques.

Histoire de la maladie

Le début remonterait à 06 mois, marqué par l'apparition de douleurs épigastralgiques et de vomissements alimentaires et aqueux.

Antécédents

Personnels

Gynéco-obstétricaux :IVG et IVP, ménopausée depuis 03 ans.

Les antécédents médicaux et chirurgicaux étaient sans particularité, aucun antécédent de lymphomes ni d'infections antérieures n'a été détecté.

Familiaux : Aucun des membres de notre patiente ne présentait des épigastralgies et aucun antécédent familial de néoplasies digestives.

Examen général

Conscience claire.

La patiente avait un bon état général OMS=1.

Les muqueuses étaient colorées, pas de pli de déshydratation ni de dénutrition.

Les mollets étaient souples sans OMI.

Examen Physique

L'abdomen était sensible au niveau de l'ombilic sans masses individualisables avec empattement épigastrique.

L'examen du foie était normal : pas de voussure de l'hypochondre, le bord inférieur n'était pas palpable et le bord supérieur était percutable au 5ème EIC sur la LMCD.

La rate n'était ni palpable ni percutable.

Les aires ganglionnaires étaient libres.

Le reste de l'examen était normal.

Examen paraclinique

Notre patiente avait bénéficié d'un bilan le 09/02/2011 :

- Une NFS avec un taux d'Hb à 13,1g/dl, VGM à 80fl, TCMH à 32g/dl et un taux de plaquettes à 392 k/UL .
- Une échographie abdominale qui ne montrait aucune anomalie au niveau de l'abdomen.
- Une FOGD qui avait objectivé une tumeur bourgeonnante de l'antre, sténosant le pylore partiellement, évoquant un lymphome avec une biopsie qui montrait un infiltrat lymphoïde dense et monomorphe du chorion sans atrophie glandulaire ni Hélicobacterpylori.

Résumé

Il s'agit de la patiente M.D âgée de 45 ans, ménopausée en bon état général, classée **1** selon le score de l'OMS et qui présente une tumeur bourgeonnante de l'antre, sténosant le pylore partiellement, évoquant un **lymphome primitif infiltrant** de l'estomac non étendu classé à **IE** selon la classification de Ann Arbor modifiée.

Conduite à tenir

- refaire la FOGD
- faire un bilan pré chimiothérapie

Traitement

Une chimiothérapie par le protocole CHOP a été décidée.

Evolution

Notre patiente a été perdue de vue sans avoir bénéficié du traitemen

➤ **Observation N°4 (431/05)**

NF.B, âgée de 50 ans, sans profession demeurant à Dakar, reçue le 03/03/2005.

Motifs d'hospitalisation

La patiente a été adressée par le service de chirurgie générale pour la prise en charge d'un lymphome gastrique évoluant depuis Juillet 2004.

Antécédents

Gynéco-obstétriques : VI G , IV P , ménopausée depuis 2 ans .

Les autres antécédents personnels et familiaux étaient sans particularités.

Aucun antécédents de lymphome personnels ou familial n'a été retrouvé ni d'infections antérieures.

Examen général

Bon état général OMS=1

Muqueuses pâles, pas de pli de déshydratation ni de dénutrition .

Mollets souples sans OMI.

La taille était de 1,69 m pour un poids de 60 kg et une surface corporelle de 1,68m².

Examen physique

L'abdomen respirait bien sans masse palpable individualisée.

L'examen du foie était normal : pas de voussure de l'hypochondre, le bord inférieur n'était pas palpable et le bord supérieur était percutable au 5ème espace intercostal (EIC) sur la ligne medio claviculaire droite (LMCD).

La rate n'était ni palpable ni percutable .

Les aires ganglionnaires étaient libres.

Le reste de l'examen était normal.

Examen biologique

Notre patiente avait bénéficié d'un bilan sanguin le 01/03/2005 comprenant :

-Une NFS qui avait objectivé une anémie normocytaire hypochrome avec un taux d'hémoglobine à 10,5 g/dl ; un VGM à 81fl et un CCMH à 29g/dl.

-Un bilan hépatique qui était normal avec une ALAT à 25UI/L et une ASAT à 20UI/L.

Le bilan rénal était normal aussi avec une urée à 0,4 g/dl et une créatininémie à 7mg/l.

Examen radiologique

La patiente avait fait une FOGD le 03/03/2005 objectivant une néoplasie gastrique ulcéro-bourgeonnante probable.

Un ECG le 20/09/2004 normal :

un rythme régulier sinusal avec une fréquence cardiaque de 84 battements /minute.

QRS fines avec T amples et symétriques de V2 à V6.

Examen Anatomo-pathologique

L'étude des prélèvements biopsiques du 13/10/2004 montrait :

-Une ulcération de la muqueuse gastrique. Dans le chorion, il ya une prolifération lymphomateuse diffuse. Les cellules sont de petite taille ou une taille moyenne avec un cytoplasme peu abondant. Les noyaux sont hyperchromatiques. Les mitoses sont fréquentes. On voit ça et là des zones de nécrose. Les glandes propres sont quasi inexistantes.

En conclusion : lymphome malin gastrique de type Malt.

Le bilan d'extension n'a pas été fait.

Résumé

Il s'agit de NF.B âgée de 50 ans sans antécédents particuliers, en bon état général à 1 selon la classification de l'OMS, porteuse d'un lymphome gastrique de **type MALT**. Avec un bilan d'extension non fait.

Indications

Chimiothérapie seule selon le protocole CHOP.

Traitement

Cette patiente avait bénéficié d'une cure de chimiothérapie le 26/03/2005, suivant ce protocole CHOP: Doxorubicine à raison de 60mg/m² soit 100 mg et Oncovin à 1,4mg/m² soit 2,5 mg le premier jour associés à l'Endoxan à raison de 750 mg/m² soit 1260mg durant 5 jours .

Evolution

La patiente a été perdue de vue après la première cure.

➤ **Observation N° 5 (642 /11)**

M.D, âgé de 37ans, marchand ambulant, célibataire sans enfant, reçu le 08/03/2011.

Motifs d'hospitalisation

Le patient était hospitalisé pour la prise en charge des épigastralgies, des vomissements et un amaigrissement.

Histoire de la maladie

Le début remontait à 02 mois avant son admission marqué par l'apparition d'épigastralgies atypiques, avec des vomissements et un amaigrissement chiffré à 10 Kg. Les douleurs n'étaient pas calmées par la prise des anti acides ni par les anti spasmodiques.

L'examen clinique (8/1/2011) retrouvait une sensibilité avec un empattement épigastrique, douloureux à la palpation évoquant une hépatomégalie.

Antécédents

Personnels : pas d'antécédents de lymphome ni d'infections antérieures.

Familiaux : Aucun antécédent de lymphome familial n'a été retrouvé.

Mode de vie : tabagique à raison de 20 PA.

Examen général

Etat général conservé OMS=1.

Muqueuses colorées, pas de pli de déshydratation ni de dénutrition.

Mollets souples sans OMI.

Examen Physique

L'examen de l'abdomen retrouvait une sensibilité avec un empattement épigastrique, douloureux à la palpation

Une hépatomégalie avec une flèche hépatique à 15 cm, sans adénopathies associées.

Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

Examens Paracliniques

- **Examens biologiques (08/01/2011)**

- Une numération formule sanguine avec un taux d'Hb à 11,5 g/dl , un VGM à 74,5 et un CCMH à 32,2 g/dl .
- Un ionogramme sanguin qui avait montrait une hypokaliémie à 3,02 mmol/l ; une hypochlorémie à 83,3 mmol/l , une hyponatrémie 128,8 mmol/l et une azotémie à 18mg/dl.
- Un bilan d'hémostase normal.
- LDH : 250U/I.
- Une glycémie à jeun à 8,5 mg/dl
- Une créatinémie à 0,7mg/dl , ASAT à 38UI/L ,ALAT à 37 UI/L et une bilirubine totale à 0.8 mg/dl.

- **Bilan radiologique**

- **La radiographie thoracique** (20/1/2011) ne retrouvait pas de signes évocateurs d'une localisation médiastinale.
- **Une échographie abdominale** (21/1/2011) mettait en évidence un aspect de magma d'adénopathies au niveau du pédicule hépatique avec un foie d'échostructure normale, ainsi que les autres organes sus mésocoliques.
- **Une fibroscopie oeso-gastro-duodénale**(25/1/2011) montrait une volumineuse formation ulcéreuse de la petite courbure prépylorique avec un aspect de bulbite avec des lésions congestives mamelonnées.
- **La TDM abdominopelvienne** (8/2/2011) faite lors du bilan d'extension révélait un processus tumoral évolutif occupant la région duodénopancréatique à point de départ gastrique avec une infiltration ganglionnaire et hépatique et un amas ganglionnaires au niveau du hile hépatique et de la région ceoliomésentérique.

- **Etude anatomo-pathologique et immunohistochimique(02/07/2012)**

La biopsie per-endoscopique faite a identifié un lymphome de type **Malt** (CD20+, CD3-, CD5-).

Résumé

Il s'agit d'un patient âgé de 37 ans, tabagique chronique, avec un état général conservé à **1** selon la classification de l'OMS, qui présente un lymphome malin gastrique de type Malt à petites cellules de type folliculaire diffus, avec une extension évaluée à **II2E** selon la classification de Ann Arbor modifiée.

Traitement

Chimiothérapie exclusive selon le protocole CHOP.

Evolution

Il a présenté au cours de ses 6 cures de CT deux complications, à savoir une insuffisance rénale modérée et résolutive, suite à un syndrome de lyse tumorale et des stomatites à répétition.

L'évolution ultérieure a été marquée par une bonne réponse à la chimiothérapie et une régression de la masse tumorale clinique, biologique et radiologique.

Actuellement, il est suivi après deux ans de recul, sans signe de récidive locale ni de métastase.

Tableau X : Etude récapitulative

N ob	Age	Sexe	Délai dc	Mode de Découverte	FOGD Et Diagnostic	TDM Autres explorations	Score OMS	Ann Arbor	Traitement	Evolution
1	57	M	08 Mois	Epigastralgie Vomissement	néoplasme antral étendu au fundus avec une œsophagite mycosique lymphome malin gastrique à petites cellules de type folliculaire diffus	TDM : Processus gastrique infiltrant ; Emphysèmeplumonaire ; Petit kyste hépatique ; d'extension négatif. TOGD : tumeur gastrique et une absence des images en niche ulcéruse ou aspect de sténose pylorique.	3	IE	CVP	DCD à J8
2	72	M	04 Mois	Epigastralgie	gros plis congestifs, ulcérés, bourgeonnant part endroits, au niveau du pylore, d'allure maligne. lymphome gastrique B diffus à grandes cellules	TDM : masse tumorale gastrique, sans effraction pariétale ni d'autres localisations digestives ou ganglionnaires .	1	IE	CHOP	Bonne après 4 cures

3	45	F	06 mois	Epigastralgie Vomissement	Tumeur bourgeonnante de l'antrre, sténosant le pylore, évoquant un lymphome. lymphome primitif infiltrant	Echo abdominale : aucune anomalie	1	IE	-	PPDV
4	50	F	08 mois	Epigastralgie Vomissement	néoplasie gastrique ulcéro- bourgeonnante probable . lymphome gastrique de type MALT.	-	1	-	CHOP	PPDV
5	37	M	2 mois	Epigastralgie Vomissement AMG	volumineuse formation ulcéreuse de la petite courbure prépylorique avec un aspect de bulbite avec des lésions congestives mamelonnés lymphome gastrique de type Malt	TDM : processus tumoral évolutif occupant la région duodénopancréatique à point de départ gastrique avec infiltration ganglionnaire et hépatique et amas ganglionnaires au niveau du hile hépatique et de la région ceoliomésenterique.	1	II2E	CHOP	Bonne

2. Données épidémiologiques

2.1. Etat civil

2.1.1. Age

Les études épidémiologiques rapportent un âge moyen autour de 60 ans avec des extrêmes de 16 ans et 80 ans [46, 113, 118].

L'âge moyen des patients de notre série était de 52 ans avec des extrêmes de 30 et 72 ans.

Tableau XI: Comparaison des cas selon l'âge moyen.

Auteurs Âge	KOCH [62]	NAKAMURA [78]	HOUDAIBI [45]	WISSAL [119]	Notre série
Médiane d'âge (ans)	62	59	55	51	52

Dans notre étude, la répartition selon la tranche d'âge était comme suit :

- Un patient trentenaire
- Un patient quadragénaire
- Deux patients quinquagénaires
- Un patient septuagénaire.

L'âge moyen des patients de notre série concorde bien avec la littérature.

2.1.2. Sexe

Le sex-ratio varie dans la littérature de 1 à 2 [26,118, 46, 43], avec une prédominance masculine confirmée par la plupart des études.

Dans notre série, le sex-ratio des patients était de 1,5, confortant les données de littérature.

Tableau XII : Comparaison des cas selon le sexe ratio

Auteur Sexe	KOCH [62]	NAKAMURA [78]	HOUDAIBI [45]	WISSAL [119]	Notre série
Sexe ratio (H/F)	1,2	1,2	2,5	2	1,2

2.1.3. Race

Aux Etats-Unis où le facteur racial est pris en compte, les taux du lymphome non hodgkinien sont plus élevés dans la population blanche que dans la population noire[14] .Tous les patients de notre série étaient de race noire.

3. Etude clinique

Les symptômes digestifs conduisant au diagnostic de lymphome gastrique sont généralement non spécifiques, allant du simple syndrome dyspepsique aux douleurs ulcérées voire l'hémorragie digestive [96].

3.1. Antécédents

Chez nos patients, les antécédents médicaux étaient divers mais ne fournissaient pas assez d'informations sur ceux pouvant être liés à la recherche étiologique directe des lymphomes, en particulier un antécédent d'ulcère gastrique, de pyrosis ou d'épigastralgie chronique.

Les sérologies virales, en particulier VIH n'ont pas été retrouvées dans notre étude. La recherche de l'HP avait été menée chez deux patients, et celle de maladies auto-immunes, de terrains dysimmunitaires n'a pas été faite.

3.2. Durée d'évolution

Le délai diagnostique est très variable selon les études allant de quelques mois à plusieurs années [5,95,120].

Dans notre série, le délai diagnostique était de 6 mois en moyenne.

Tableau XIII: Délais moyens de diagnostic selon les séries.

Auteur	Année	Délai diagnostique
Ruskoné [[96]	1998	6 mois
Rodriguez[92]	1999	11mois
Vaillant [116]	2000	10mois
Koch[85]	2001	3mois (93jrs)
Ahmad [4]	2003	3 ans
Sam Yoon[100]	2004	3mois
Balf [9]	2008	26 semaines
Hmimech[43]	2010	13 mois
Wissal[119]	2013	6 mois

Le délai moyen de diagnostic dans notre série fait partie des délais moyens, en le comparant aux délais longs observés dans les séries de Ahmad[4], Balf [9], Hmimech [43] et Vaillant [116], et aux délais relativement courts dans les séries de Koch[85] et SamYoon[100] .

3.3. Signes généraux et fonctionnels

Les patients atteints de lymphome gastrique primitif sont dans la majorité des cas symptomatiques, un taux de plus de 95% des cas est trouvé dans la plupart des études. Les symptômes les plus rencontrés sont les épigastralgies (de 41% à 96%) et l'anorexie (de 12,3% à 46,5%)[85,117,46]. L'amaigrissement est un signe fréquent rencontré dans 12,3% à 67% des cas [44,116], il a été retrouvé avec les épigastralgies chez tous les patients de notre série.

La fièvre est moins fréquente est présente dans 2,2% des cas selon la série de KOCH [85]. Ces signes sont vagues et non spécifiques ce qui mène à un retard diagnostique pouvant aller jusqu'à plusieurs années [85]. Ils miment ceux d'autres pathologies abdominales, y compris l'ulcère gastroduodénal, de la vésicule biliaire, du pancréas, ou de troubles fonctionnels ainsi que d'autres néoplasmes gastriques.

D'autres symptômes sont rencontrés comme les nausées, les vomissements, l'indigestion et la dysphagie mais à une moindre fréquence [5].

Quelques auteurs parlent de B symptômes, rassemblant la fièvre, les sueurs nocturnes et l'amaigrissement, présents dans 12% des cas [100].

Ils sont présents chez 1 seul patient dans notre série.

Plusieurs patients arrivent à un stade avancé de la maladie après avoir développé des complications même avant le diagnostic, 16% à 37% présentent des hémorragies sous forme d'hématémèse ou de mélèna [44,85], la sténose gastrique et la perforation sont moins fréquentes[44], un patient dans notre série a présenté une sténose partielle du pylore.

Tableau X IV : Répartition des signes cliniques selon les différentes études

Signes Auteurs	Epigastralgie(%)	Anorexie(%)	Perte de poids (%)	Vomissement (%)	Hémorragie (%)
VAILLANT 2000[116]	91	—	67	38	18
KOCH 2001[85]	80,5	46,5	23,2	18,9	16
C.L.HO 2005[44]	63	12,3	12,3	12,3	36
BALF 2008[9]	41	33	52	—	—
VRIELING 2008[117]	70	—	—	—	—
Hmimech 2010[43]	96	—	—	63	12,5
WISSAL 2013[119]	100	33	50	40	13
Notre série	100	40	60	80	—

3.4. Signes physiques

L'examen physique est normal dans 55% à 60%, les deux signes les plus retrouvés sont la sensibilité épigastrique et les masses palpables ; elles sont rencontrées dans 20% à 35% et 17% à 25% des cas respectivement [44, 85,116], et respectivement dans 60 % et 40 % dans notre série.

On peut trouver d'autres signes moins fréquents comme l'hépatomégalie, la splénomégalie, l'ictère et les adénopathies.

Ces dernières sont rencontrées dans 12% selon une étude [5].

Des signes de malnutrition peuvent apparaître dans des cas avancés[44, 85].

Wissal[119], dans une étude sur 7 cas, a trouvé 40% d'examen négatif avec une sensibilité épigastrique et une masse palpable dans respectivement dans 43 % et 30%.

On remarque que le résultat de notre étude est proche de la littérature, confortant la négativité de l'examen clinique dans près de la moitié des cas.

4. Données paracliniques

4.1. Bilan biologique

Dans notre série, le taux de LDH sérique était élevé chez trois patients. Ce chiffre est supérieur à celui observé dans l'étude chinoise de Huang faite en 2010 sur 87 cas de lymphomes gastriques primitifs montrant un taux de 48,2%[46]. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que dans notre série, uniquement trois patients avaient bénéficié d'un dosage de LDH sérique.

Dans cette même étude , le bilan biologique a révélé une neutropénie dans 9,6% des cas, une lymphocytopenie dans 18,1% des cas, une anémie dans 51,8%, une hypo- albuminémie dans 28,9% [46].

4.2. Bilan sérologique

Le LMNH est le deuxième cancer le plus fréquemment retrouvé chez les patients infectés par le VIH. En outre, au niveau de l'estomac, la maladie extra ganglionnaire est plus fréquente chez ces patients que chez les séronégatifs [46].

Même si la corrélation entre le VIH et le lymphome est forte, aucun de nos patients n'était séropositif.

4.3. Bilan endoscopique et radiologique

La FOGD et la radiographie thoracique avaient été réalisées de manière systématique chez tous les patients, ensuite la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne chez trois patients, l'ECG chez deux patients, l'échographie abdominale et TOGD chez un patient.

4.3.1. La fibroscopie oesogastro-duodénale

Dans une étude prospective multicentrique de Fischbach faite sur 266 patients atteints de lymphome gastrique primitif, les résultats endoscopiques ont été décrits respectivement comme bourgeonnants, ulcéreux, et diffus infiltrants dans 69%, 35% et 15%, alors que dans 2% des cas, l'endoscopie était normale [34].

Tableau XV: Les aspects macroscopiques per-endoscopiques.

Auteurs Aspects \	Notre série (%)	HOUDAIBI [45] (%)	WISSAL [119] (%)	RUSKONE [98] (%)
Bourgeonnant	40	14	14,3	22
Ulcéré	20	31	14,3	22,5
Ulcéro- bourgeonnant	20	38	42,9	33,5
Infiltré	0	0	14,3	6
Gros plis	20	17	28,6	6

L'aspect endoscopique dans notre série est semblable à la littérature confirmant la prédominance des formes bourgeonnantes ou ulcéro-bourgeonnantes.

Tableau XVI: Topographie des lésions gastriques.

Auteurs Siège	Notre série (%)	HOUDAIBI [45] (%)	WISSAL [119] (%)	CHENTOUF [15] (%)
Fundus	40	20	28,6	25
Antre	60	70	85,7	65
Antropylorique	40	55	57	50
Antrofundique	20	20	28,6	27

Dans une revue de littérature faite par STEFEN et SMITH, les lésions ont été trouvées dans le tiers distal dans 9% à 59% des cas, dans le tiers moyen dans 12% à 70% et dans le tiers proximal dans 1% à 24% des cas, l'atteinte multifocale a été trouvée dans 6% à 21% des cas et l'atteinte diffuse dans 7% à 38% des cas [51].

Dans l'étude de SANO, l'atteinte d'au moins deux tiers a été trouvée dans 72% des cas et l'atteinte multifocale dans 36% des cas, ce qui montre l'importance de la multiplication des biopsies au niveau des lésions macroscopiques et à distance [24].

4.3.2. Le transit oesogastro-dudénal

Selon la série Houdaibi, la forme tumorale prédomine niveau gastrique (66%)[45].

Wissal a mis en évidence au niveau gastrique, 14% d'image d'empreinte d'allure extrinsèque, 28% d'images de gros plis, 28% d'images lacunaires 14% d'image d'infiltration et 14% de lésion ulcérée de la petite courbure[119].

Dans notre série, L'opacification gastrique a été pratiquée chez un seul patient et a montré une image de soustraction d'allure tumorale intrinsèque sténosant partiellement le pylore, mais vu qu'un seul TOGD a été pratiqué, il est difficile d'en tirer des conclusions.

4.4. Données histologiques

Le diagnostic de lymphome gastrique a été retenu, sur une simple étude histologique sans IHC , dans seulement deux cas.

Dans les autres cas, l'étude immunohistochimique a été nécessaire pour poser le diagnostic et déterminer le type de lymphome gastrique (voir figure 25).

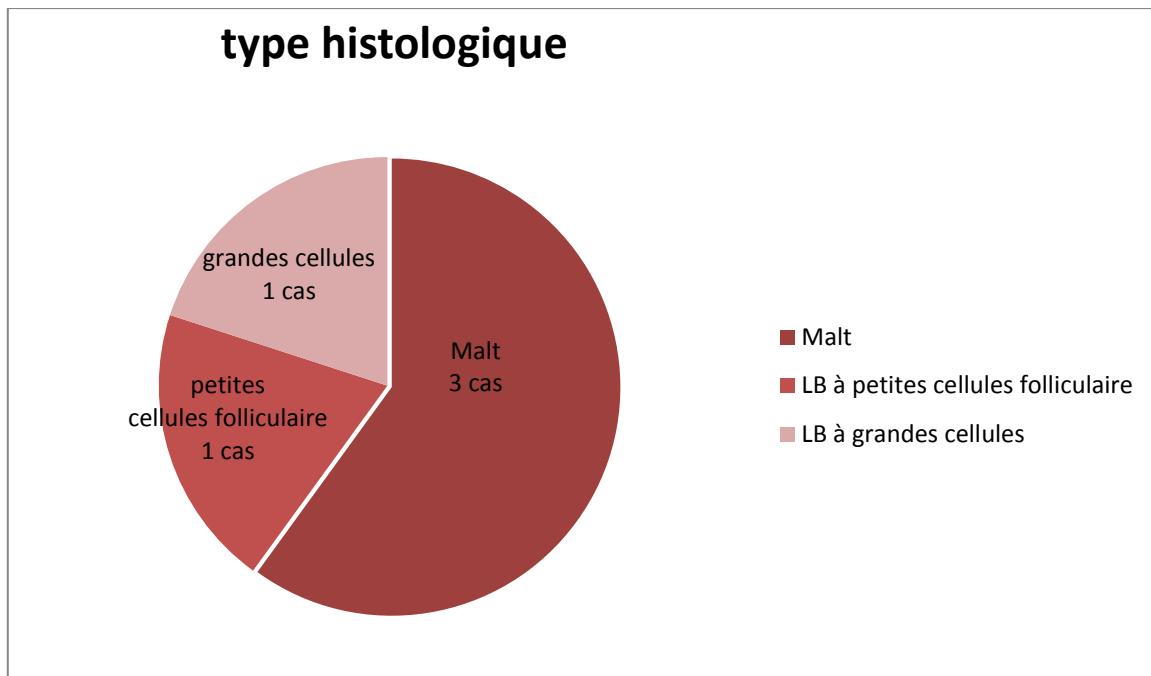


Figure 25: répartition des types de lymphome gastrique dans notre série.

Tableau XVII : Répartition des types de lymphome gastrique.

Auteurs	Types	Malt (%)	LB à grandes cellules (%)	LB à petites cellules Folliculaire (%)	Burkitt (%)	Manteau (%)
HOUDAIBI[45]		55	25	20	-	-
WISSAL[119]		50	50	-	-	-
CHENTOUF[15]		50%	30%	20%	-	-
NOTRE SERIE		60%	20%	20%	-	-

Dans notre série, on note la prédominance du lymphome de type Malt, résultat similaire aux différentes revues de littérature, ainsi que la proportion du LB à petites cellules de type folliculaire.

4.5. Recherche de l'HP

La prévalence de l'HP dans les lymphomes gastriques est de 80 à 95 %, alors qu'elle n'est que de 40 à 50 % dans la population générale [59,82,95] .

Le statut HP positif est défini dans la littérature comme une histologie et/ou une sérologie positive.

Dans notre série, la recherche de l'HP a été effectuée dans deux cas, et elle était négative.

5. Classification

Lors de leur découverte, les lymphomes gastriques primitifs sont dans plus de 70% des cas localisés [97,98]. La plupart des lymphomes de MALT de bas grade se trouvent au stade clinique Ie au moment du diagnostic, mais approximativement 20% vont essaimer vers les ganglions lymphatiques ou au-delà. Les sites de métastases les plus communs sont l'intestin grêle, la rate et la moelle hématopoïétique[80].

Tableau XVIII: Répartition des lymphomes gastriques primitifs selon le stade :

Auteurs	Stades	Année	Nombre de cas	Lymphome localisé (I/II1)	Lymphome disséminé (%)
AVILES[8]		2004	1160	85	15
HOUDAIBI [45]		2004	27	86	14
LEVY[67]		2005	21	81	19
BALFE[9]		2008	42	64	36
HMIMECH[43]		2010	24	42	58
WISSAL[119]		2013	07	30	70
Notre série		2013	05	80	20

Dans notre étude, Nous rapportons une nette prédominance des formes localisées (quatre cas) par rapport aux formes disséminées (1 cas), contrairement à la littérature.

Cette différence est peut être dû à la non utilisation systématique du scanner abdomino-pelvien (3 patients seulement) et de l'écho-endoscopie digestive (aucun patient).

Tableau XIX: La répartition des patients de notre série selon le stade de Ann Arbor modifié par Musshoff est résumée dans le tableau :

Stades	Nombre de cas	Pourcentage(%)
Localisés	04	80
IE	04	80
II1E	0	----
Disséminés	01	20
II2E	01	20
IIIIE	0	----
IVE	0	----

6. Données thérapeutiques

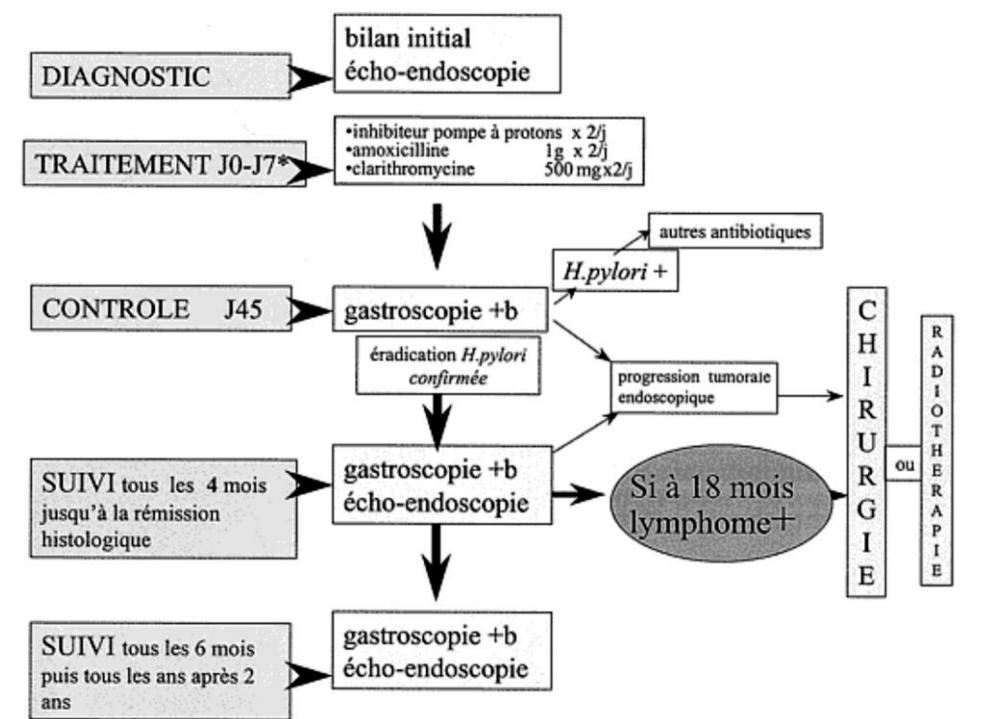
6.1. L'éradication de l'helicobacter pylori

En 2006, Ferrucci et Zucca ont confirmé l'efficacité de l'antibiothérapie, avec des rémissions à long terme allant de 60 à 100% des patients avec un lymphome (localisé, HP-positif et MALT) [33].

Selon Nakamura et al et Ruskoné- Fourmestraux et al , le temps nécessaire pour obtenir une rémission complète a varié de 3 mois à plus d'un an [78,98]

Ceux-ci ne devraient pas être traités par une éradication d'Helicobacter mais plutôt par une radiothérapie et/ou chimiothérapie appropriées à leur type de lymphome[100] .

Psyrri et al. a proposé dans une revue de littérature publié en 2008 que les patients HP négatifs, ainsi que les patients de stade II ou / et avec t (11; 18) devraient recevoir un traitement antibiotique en plus d'un suivi étroit avec une endoscopie tous les 3 mois. La chimiothérapie seule devrait être engagée si aucune régression n'est constatée [89](figure 26).



* ou J10 dans certains protocoles, b : biopsies.

Figure 26 : Lymphomes gastriques de la zone marginale du MALT et éradication de l'HP: schéma de prise en charge [89]

Tableau XX : Les études traitant le lymphome de MALT de bas grade par l'éradication de l'HP

Auteur	Année	N° patient	Rémission complète
Houdaibi[45]	2000	84	81%
Fischbach [34]	2008	120	81%
Carli [14]	2010	36	89%
Wissal[119]	2013	7	90%

Dans notre série, la recherche de l'HP chez deux patients a été négative, et aucune notion d'un traitement d'éradication systématique de l'HP n'a été mentionné dans nos dossiers.

6.2. La chirurgie

L'étude de Vaillant publiée en 2000 a comparé toutes les techniques chirurgicales utilisées auparavant pour le traitement des lymphomes gastriques primitifs, le résultat était que la résection complète est le déterminant majeur de la rémission complète prolongée[116].

Kodera, et al, dans une étude sortie en 1999, ont donné un taux de survie à 5 ans supérieur à 90% sur 60 patients de stade I et II du lymphome gastrique qui ont bénéficié d'une gastrectomie avec lymphadénectomie [63].

Dans l'étude de Sam Yoon, la survie à 10 ans sans maladie après chirurgie seule pour les stades I et II de la maladie a été de 100% [100].

Toutefois, Sam Yoon a trouvé dans sa revue de littérature des taux de complication pour gastrectomie et curage ganglionnaire élevés. La durée moyenne de séjour dans la même série était de 10 jours, et le taux de complications précoces et tardives combinées était de 26%. Des complications sont survenues chez 50% des patients subissant une gastrectomie proximale ou totale. Ainsi, la chirurgie peut donner clairement d'excellents taux de survie,

cependant, elle est associée à une morbidité à court terme et à long terme. En plus, d'autres séries chirurgicales ont

montré des taux de survie à 5 ans beaucoup plus faible se limitant entre 50 à 70% pour la chirurgie seule[100].

La morbidité tardive comme la malnutrition est plus fréquente chez les patients traités par une gastrectomie. Les séries avaient démontré la conservation de l'estomac avec un traitement non chirurgical, avec une survie à long terme équivalent à des schémas qui incluent la résection chirurgicale [51].

Déjà dans cette revue de la littérature, on remarque une tendance des auteurs à une conduite thérapeutique médicale, malgré l'efficacité du traitement chirurgical, vues ses complications à cours et à long terme.

Dans le même temps, la démonstration de l'efficacité des antibiotiques dans les lymphomes MALT localisés a donné une nouvelle impulsion à l'abandon de la chirurgie de première ligne, même pour les lymphomes avec une histologie maligne de bas grade, où la chirurgie (avec ou sans traitement complémentaire) a été considérée indispensable (Zucca et al) [33].

D'autres séries ont aussi suggéré que la chirurgie n'est pas nécessaire chez les patients atteints d'un lymphome gastrique (tableau XXI). Dans la série de Milan, 83 patients de stade I ou II du lymphome gastrique de haut grade ont été revus rétrospectivement. Vingt et un patients ont reçu la chimiothérapie seule ou une chimiothérapie plus radiothérapie [100]. Les 62 autres patients ont reçu une chirurgie avec ou sans traitement adjuvant. Il n'y avait aucune différence de survie entre les 2 groupes. Le traitement non chirurgical a entraîné une survie à 5 ans de 82%, un taux de survie de 10 ans de 64%, et un taux de préservation de l'estomac de 100% [100].

L'étude la plus récente traitant le thème de la gestion des lymphomes gastrique primitifs est marocaine publié en 2013 par le département d'oncologie de l'Hôpital Militaire Mohammed V de Rabat en association avec le département d'oncologie de l'hôpital de l'institut national d'oncologie de Rabat par Sbitti et

al. Cette étude a inclus 82 patients qui ont été classés en 2 groupes : le premier a bénéficié d'une chirurgie suivie d'une chimiothérapie et le deuxième d'une chimiothérapie seule [104].

Tableau XXI: Comparaison du traitement chirurgical et non chirurgical selon les différentes études.

Etude	Type d'étude	Traitement	Nombre de patients	Survie à 5 ans (%)
Aviles[8]	Prospective randomisée	Chirurgie+C/T	24	75
		C/T	28	75
Ferreri[32]	Rétrospective	Chirurgie+/C/T	62	80
		C/T	21	82
Koch[85]	Prospective	Chirurgie+/C/T	79	82
		C/T	106	84,4
Balfe[9]	Rétrospective	Chirurgie+/C/T	13	52
		C/T	16	52

Toutes les caractéristiques cliniques et pathologiques étaient similaires entre les deux groupes, à part le groupe I qui avait significativement plus de stade II que celui du groupe II. Parmi les 52 patients qui pourraient être évalués pour la réponse à la chimiothérapie, il y avait 45 qui avaient une réponse complète au traitement, 3 avaient une réponse partielle et 4 avaient une maladie progressive. Les prévisions de survie à 5 ans sans rechute (RFS) (figure 27) et la survie globale (OS) (figure 28) du groupe I ont été respectivement 86,69% et 90,0%. Et les taux à 5 ans de RFS et OS du groupe II ont été 86,67% et 93,33% respectivement. Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives dans RFS et OS entre les deux groupes. En conclusion, les données suggèrent que la chimiothérapie seule peut être une alternative thérapeutique raisonnable

pour la phase I / II lymphome gastrique à grandes cellules et que la chirurgie doit être réservée au cas d'urgence ou de complications post chimiothérapique (voir figure 27) [104].

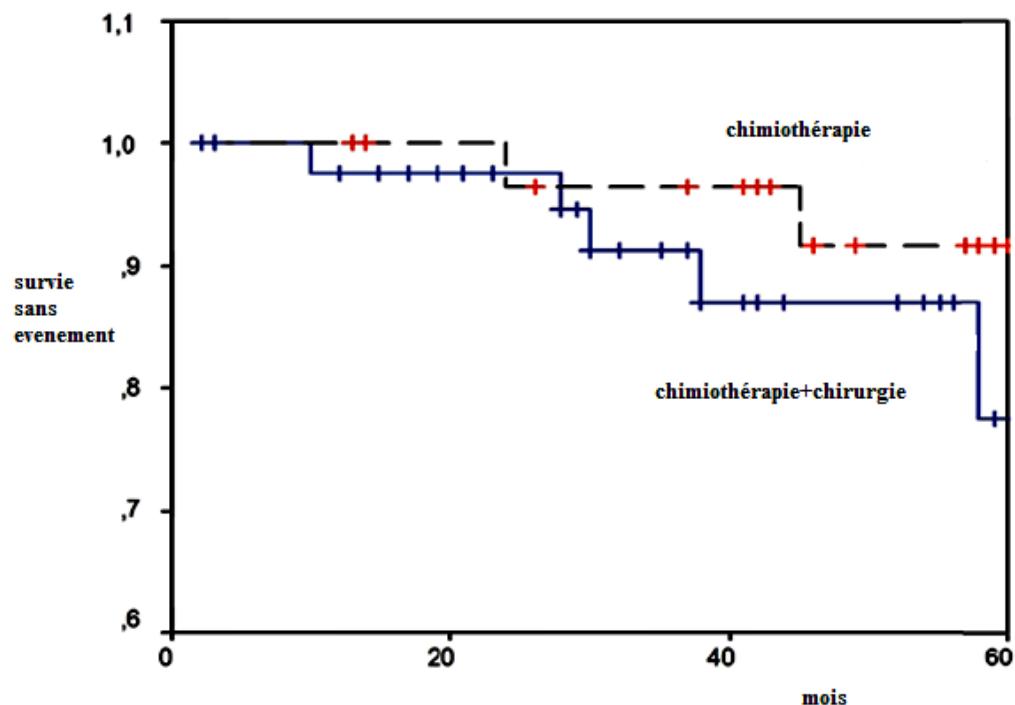


Figure 27: Survie sans maladie des lymphomes gastriques primitifs localisés[104].

Dans cette revue de la littérature, on a perçu la diminution du rôle de la chirurgie dans le traitement des lymphomes gastriques primitifs qui était central et qui a perdu du terrain devant l'entrée en scène de l'éradication de l'HP et l'évolution et la performance de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Cependant, la chirurgie garde un rôle essentiel dans le traitement des cas urgents (perforations, hémorragies, les occlusions résistant au traitement par stéroïdes) révélateurs ou comme complications de la chimiothérapie ainsi que les cas résistants à l'éradication de l'HP et à la chimiothérapie.

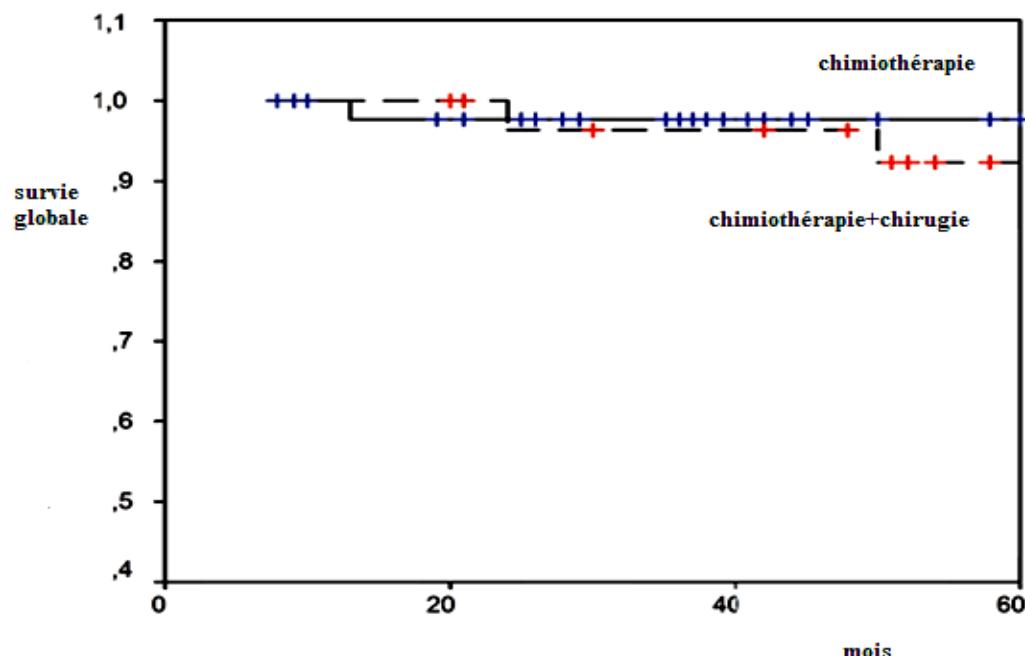


Figure 28 : La survie globale des lymphomes gastriques primitifs localisés[104].

Dans ces cas, la chirurgie donne de très bons résultats avec une efficacité similaire à celle de la chimiothérapie et avec une rémission complète, mais elle est suivie de complications :

- Immédiates survenant à des taux semblables à ceux de la chimiothérapie.
- Et surtout à long terme secondaire à la gastrectomie affectant la qualité de vie ultérieure.

La plupart des algorithmes présentés par les études récentes exclus la chirurgie comme traitement de première ligne et la garde en traitement de réserve pour les complications et les cas persistant localement.

Certaines séries rétrospectives et prospectives ont suggéré que le traitement conservateur non chirurgical est capable d'obtenir des résultats égaux ou supérieurs à la gastrectomie [8,32,100] .

Des questions liées au calendrier du traitement conservateur qui concernent le régime et le nombre de cycles de chimiothérapie à donner, et le rôle de la radiothérapie de consolidation, restent discrètes [32,33,89] .

Une étude prospective randomisée comparant les patients avec des lymphomes gastrique à grandes cellules traités par chimiothérapie seule ou avec une résection chirurgicale suivie d'une chimiothérapie a conclu que la gastrectomie est inutile[8].

6.3. La chimiothérapie :

En 1991, une étude prospective faite par le Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA) a montré dans une série de plus de 700 patients avec un stade avancé qui avaient des lymphomes agressifs traités par chimiothérapie intensive seulement : la survie d'un sous-groupe de patients atteints de LNH provenant principalement au niveau gastrentestinal (environ 15%) n'était pas différente de celle des autres patients[33].

Après cette étude a été publié le concept selon lequel les lymphomes gastro-intestinaux ont un comportement semblable aux lymphomes ganglionnaires ayant une histologie correspondante. Ce concept a commencé à se faire accepter, avec l'idée que ce type de lymphome pourrait être traité par la chimiothérapie seule [33]

Ainsi l'efficacité de la chimiothérapie seule dans les stades avancés a alors entraîné une révision critique du rôle de chirurgie dans les stades localisés.

Selon Raderer et Boer, la chimiothérapie est une bonne option de traitement pour les cas HP négatifs et les cas HP positifs résistant au traitement antibiotique [71].

Plusieurs options ont été étudiées :

- Le traitement par les Agents alkylans(chlorambucil et cyclophosphamide) a été proposé par Hammel et al. Toutefois, Levy et ses collègues ont rapporté que les patients avec t (11,18) (q21; q21) semblent être résistants à la voie orale avec 10 % seulement de rémissions durables à long terme [71].

- Hancock et al ont démontré que le traitement supplémentaire avec le chlorambucil après éradication de HP n'a pas prévenu la récurrence du lymphome de MALT gastriques localisé [42].
- Les Analogues de nucléosidesont été associés à une activité des lymphocytes T qui constitue un mécanisme supplémentaire intéressant de l'activité en dehors de la cytotoxicité directe, étant donné le rôle potentiel des cellules T H. pylori-spécifiques dans le développement et la maintenance du lymphome gastrique du MALT. Par conséquent, une étude prospective de 2-ChloroDeoxyAdenosin (2CdA) chez les patients atteints de lymphome du MALT a été lancée. Sur les 26 patients inclus dans l'étude, 19 souffraient de lymphome gastrique du MALT et tous ont eu une rémission complète. 3 d'entre eux ont rechuté après 13 à 22 mois de la fin de la chimiothérapie et ont pu être récupérés par une radiothérapie [71].
- Actuellement, la seule étude prospective randomisée contrôlée étudiant le protocole CHOP suivi de CVP(dose standard cyclophosphamide, vincristine doxorubicine plus prednisone et à des intervalles de 21 jours avec cyclophosphamide en intraveineuse 1000 mg/m², vincristine deux mg le premier jour, et de la prednisone par voie orale 60 mg/m² aux jours 1-5, à des intervalles de 14 jours) est une étude de 241 patients comparant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie[8,33,100].

Tous les patients analysés avaient une rémission complète à la forme respective de traitement. Après un suivi médian de 7,5 ans, la survie sans maladie était bien pire avec la radiothérapie (52%) et la chirurgie (52%) par rapport à la chimiothérapie (87%). La survie globale à 5 ans a été légèrement supérieure dans le groupe traité par chimiothérapie (87%) par rapport à la chirurgie (80%) et la radiothérapie (75%).

La non-utilisation de l'éradication de l'HP dans cette étude pourrait expliquer les chiffres inférieurs à ceux proposés par les autres études et rend l'interprétation des résultats du groupe de la chimiothérapie difficile

Mais la plupart des études rétrospectives comparant les différentes modalités du traitement trouvent les résultats du protocole CHOP comparables à ceux de la chirurgie et avec une conservation de l'estomac [8,33].

- La combinaison de Mitoxantrone, Chlorambucile et Prednisone a également montré des résultats prometteurs dans une série rétrospective de 19 patients atteints de lymphome du MALT. La tolérance de ce traitement a été excellente avec un taux de rémission complète de 80% [71].
- Le RITUXIMAB seul a montré une efficacité certaine mais avec des taux faibles ce qui a poussé plusieurs auteurs à suggérer son association avec le protocole CHOP, mais d'autres auteurs jugent ce protocole trop toxique pour qu'il soit proposé en première ligne [71].

La plupart des études récentes favorisent le traitement par la chimiothérapie en première ligne, mais toutes les revues de la littérature insistent sur le manque d'études prospectives concluantes, ce qui rend le choix entre les options de thérapie locales (radiothérapie ou la chirurgie) et de nature systémique (chimiothérapie et Rituximab) fondé sur les caractéristiques de chaque patient (type histologique, le stade, l'âge, les comorbidités et la volonté de se soumettre à un suivi endoscopique rigoureux) [33].

Dans notre étude, on a noté quatre indications de traitement selon le protocole CHOP et une indication selon le protocole CVP.

Tableau XXII: Chimiothérapie et lymphome gastrique dans les différentes études.

Auteur	N patient	Stage I II	Protocole	Résultats
		Vs III IV		
Hammel	24	71%/29%	Cyclophosphamide or Chlorambucil	75%CR
Levy	21	81%/19%	Cyclophosphamide or Chlorambucil	CR = 42% (t(11:18)pos n = 12, CR = 89% (t(11: 18)neg n = 9
Hancock	110	99%/1%	Chlorambucil vs Observation	5 yrs recurrence/progression rate 11% vs 21%
Aviles	83	100%/0%	3xCHOP + 4xCVP	CR = 100%
Wohrer	5	100%/0%	MCP	CR = 80%, PR = 20%
Raderer	4	50%/50%	Oxaliplatin	CR = 50%, PR = 25%
Jager	19	100%/0%	2CdA	CR = 100%
Raderer	6	67%/33%	Rituximab	CR = 33%, PR = 22%
Conconi	14	43%/57% ^a	Rituximab	CR = 29%, PR = 35%
Martinelli	27	86%/14%	Rituximab	CR = 46%, PR = 31%
Raderer	7	57%/43%	R-CHOP/R-CNOP	CR = 100%

CR =Complete Remission; PR =Partial Remission

6.4. Radiothérapie

La tolérance aiguë de la radiothérapie est globalement bonne sous couvert d'un traitement antiémétique, la morbidité à long terme est faible, notamment en termes d'hémorragie ou de perforation[90].

La radiothérapie est proposée pour la plupart du temps en association à la chimiothérapie ou à la chirurgie, elle doit bénéficier des innovations techniques pour pallier au problème de tolérance à long terme[5,10,33].

Dans notre série, malgré que quatre de nos patients avaient des lymphomes localisés où l'indication de la radiothérapie pouvait être retenue. Aucun patient n'a subi de radiothérapie, cela pourrait être dû à la bonne réponse des patients suivis aux protocoles de chimiothérapie de première intention.

6.5. Indications

6.5.1. Lymphomes de la zone marginale du MALT

Dans notre série, les lymphomes de la zone marginale du MALT constitue la majorité (3 cas /5) des lymphomes gastriques.

Les modalités thérapeutiques préconisées étaient :

- La chimiothérapie selon le protocole CHOP chez tous les patients.
- La régression du lymphome du MALT chez le seul patient suivi.
- Aucun patient n'a bénéficié d'un traitement éradicateur de l'HP, ni d'une thérapeutique ciblée (Anti-CD20)

Wotherspoon et al. ont montré les premiers dans une étude pilote incluant six patients qu'il était possible d'obtenir pour cinq de ces patients une régression du lymphome du MALT de faible grade de malignité, 22 mois après l'éradication de l'HP[120].

De nombreuses études ont, depuis, permis d'évaluer à 70-80 % la possibilité de régression tumorale, avec des extrêmes de 50 à 100 %. La variabilité des résultats ob

tenus entre les différentes études tient surtout à l'hétérogénéité des patients étudiés [99,100,120].

6.5.2. Lymphomes B diffus à grandes cellules

La chimiothérapie est le traitement de référence pour ces formes chimiosensibles. Elle est systématique en première ligne s'il s'agit de tumeurs disséminées ou d'extension locorégionale importante, et ce d'autant plus que les LDH sont élevées (situation en fait exceptionnelle pour les LPG: 2 % dans la série prospective du GELD)[95].

La chimiothérapie première (protocole CHOP), qui tend à supplanter la chirurgie première, peut être tout aussi efficace y compris chez les sujets âgés, comme l'ont démontré deux études récentes [2,28].

Dans notre série, un seul patient avait un lymphome B à grandes cellules, il a été traité selon le protocole CHOP avec une bonne réponse.

6.5.3. Autres Lymphomes à petite cellules

Dans notre série, le patient ayant un lymphome B à petites cellules de type folliculaire diffus, admis dans un état général altéré (OMS 3), est décédé après huit jours de traitement selon le protocole CVP.

On rapportera ainsi l'expérience des séries exploitées sans pouvoir tirer de conclusions devant l'absence d'études prospectives randomisées.

7. Evolution

Les suites étaient bonnes, pour deux patients traités selon CHOP, vivants et sans maladie lymphomateuse évolutive. Un patient coté 3 selon le score OMS de performance, est décédé à 8 jours du début de son traitement selon le protocole CVP.

Le suivi à long terme a été difficile à établir car deux patients ont été perdus de vue, et trois patients sont de provenances diverses (étrangers).

La durée du suivi variait entre 1 et 8 ans.

TableauXXIII : Evolution de nos patients selon le type histologique.

Type histologique	Nombre de cas	Traitement	Evolution
Lymphome du MALT	2	CHOP	PPDV
	1	CHOP	Favorable
LB Diffus à grandes cellules	1	CHOP	Favorable
LB Diffus à petites cellules Folliculaire	1	CVP	DCD

Le choix de la chimiothérapie était retenu pour tous les patients .Mais deux n'ont pas pu bénéficié des traitements prescrits. Ceci pourrait s'expliquer par le coût élevé de ce dernier.

Les lymphomes sont les hémopathies malignes les plus fréquentes. Les LMNH sont des proliférations monoclonales de cellules lymphocytaires B et T, responsables du développement de tumeurs au niveau des organes lymphoïdes, notamment ganglionnaires, mais aussi dans des territoires non ganglionnaires.

La localisation gastrique des lymphomes malins non Hodgkinien est la plus fréquente des localisations digestives.

Son tableau clinique n'est pas typique et varié reproduisant les signes d'autres maladies, il est surtout marqué par des douleurs épigastriques.

Le remarquable progrès des techniques radiologiques, endoscopiques et anatomo-pathologiques ainsi que l'apport récent de la biologie moléculaire et de la cytogénétique dans le diagnostic de ces lymphomes a entraîné un abondant de plus en plus grand de la chirurgie comme moyen diagnostique.

Actuellement, le diagnostic et la classification des lymphomes gastriques sont basés sur les prélèvements biopsiques per endoscopique.

L'apport de l'immunohistochimique est souvent précieux pour affirmer le diagnostic et pour classer son type histologique.

La découverte du rôle de H.P dans les lymphomes gastriques a transformé leur prise en charge et permis de nouvelles hypothèses étiopathogéniques.

L'atrophie gastrite chronique secondaire à H.P est déterminante dans la genèse du lymphome de MALT.

Le LG est le plus souvent de faible grade de malignité.

Ces dernières années, une orientation thérapeutique médicale a fait de plus en plus surface réduisant la place à la chirurgie considérée auparavant comme traitement de première ligne.

Actuellement, il n'existe pas de consensus quant à l'utilisation de la chimiothérapie dans les lymphomes gastriques de faible malignité,

contrairement aux lymphomes de haute malignité, où elle fait presque l'unanimité et considérée comme traitement de référence.

L'utilisation des anticorps anti-CD20 (rituximab) en association avec la chimiothérapie classique, a changé la conduite à tenir vis-à-vis des lymphomes à grandes cellules.

Nous avons ainsi mené cette étude afin d'apporter notre contribution aux aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs des lymphomes gastriques.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, qui a concerné cinq dossiers de patients, colligés à l'Institut Joliot Curie de l'Hôpital Aristide Le Dantec durant la période allant de Janvier 2005 à Décembre 2012.

Notre population était constituée de trois hommes et de deux femmes avec un sex-ratio de 1,5. L'âge moyen était de 52 ans et des extrêmes de 30 et 72 ans.

La durée moyenne d'évolution était de 06 mois avec des extrêmes de 2 et 8 mois.

La douleur épigastrique était le signe fonctionnel le plus fréquent, suivi des vomissements. Parmi les signes généraux, on notait la prévalence de l'amaigrissement.

La sensibilité épigastrique était le signe physique le plus fréquemment rencontré.

Le diagnostic histologique était porté sur les pièces biopsiques per-endoscopiques lors de la pratique systématique de la FOGD.

L'aspect de la lésion tumorale était bourgeonnant chez deux patients, macroscopiquement le siège atteint était l'antre chez trois patients puis le fundus chez les deux autres.

Concernant le stade clinique, la majorité des patients (quatre patients) étaient classés à un stade localisé, IE de Ann Arbor modifié par Musshoff au moment du diagnostic.

Un syndrome inflammatoire était le signe biologique le plus fréquemment rencontré. Les autres bilans réalisés étaient l'hémogramme, l'ionogramme sanguin, les bilans rénal et hépatique, le dosage de LDH, le dosage de la β_2 microglobuline, l'immunophénotypage et les sérologies VIH et hépatite C.

La recherche de l'HP était pratiquée chez deux patients et se sont révélées négatives.

La radiographie du thorax était normale dans tous les cas.

La TDM abdominopelviennes a été pratiquée chez trois patients et ont montré une lésion circonscrite à l'estomac chez deux patients et une extension duodéno-pancréatique chez un patient.

L'échographie abdominale pratiquée chez un patient était normale.

Sur le plan histologique. La classification OMS retrouvait trois cas de MALT, un cas de lymphome B à grandes cellules et un cas de lymphome B à petites cellules de type folliculaire diffus.

En ce qui concerne les aspects thérapeutiques, la chimiothérapie exclusive était le traitement préconisé chez tous les patients, avec un patient traité selon le protocole CVP et trois patients traités selon le protocole CHOP, aucun patient n'a eu de traitement systématique d'éradication de l'HP, ni de traitement par les anticorps anti-CD20.

Les complications rapportées au cours du traitement étaient un syndrome de lyse tumorale et des stomatites à répétition chez un seul patient, avec bonne évolution.

La durée du suivi moyenne était de 2 ans avec des extrêmes de 1 et 5 ans.

L'évolution a été marquée par des évolutions favorables chez deux patients.

Deux patients étaient perdus de vue et un patient était décédé avec la maladie évolutive.

Recommandations

Malgré la taille de notre échantillon, nous pouvons suggérer quelques recommandations pour améliorer la connaissance et la prise en charge des lymphomes gastriques dans notre pays :

- Instaurer une sensibilisation des patients basée sur l'information, l'éducation et la communication, afin de diminuer la fréquence des malades perdus de vue.
- Elaborer une politique d'approvisionnement en traitement anticancéreux et améliorer son accessibilité à un coût raisonnable.
- La recherche de l'HP doit être obligatoire et systématique devant toute symptomatologie digestive.
- Une endoscopie doit être indiquée devant tout signe d'appel digestif.
- Un diagnostic histologique, avec des biopsies multiples (10 pièces), et topographique le plus complet possible est obligatoire.
- Un bilan d'extension comportant une TDM et une écho endoscopie.
- L'éradication par antibiothérapie selon le schéma séquentiel doit être systématique, surtout chez les patients histologiquement positifs et porteur d'un lymphome du MALT de faible grade de malignité.
- En cas de CD-20 +, des cures de chimiothérapie CHOP associée à la Rituximab.

1. ABRAHAM-JAILLON CH

Les Complications de la chimiothérapie

BioMed Central 1997 ; 11 :13-17

2. ACANTOS J

Différentiation entre carcinome et lymphome gastrique moyennant l'hydroscanner spirale: données actualisée

Bull cancer 1999; 86 : 529-36

3. ADREAU MARC, JEAN-LOUIS, CARRE FRANÇOIS

La physiologie digestive

Physiologie humaine, Masson 2006 ; 3 :56-70

4. AHMAD ET AL

Gastric MALT Lymphoma

Am. J. Gastroenterol 2003; 98:5

5. AL-AKWAA AM ET AL

Primary gastric lymphoma

World J Gastroenterol 2004;10(1):5-11

6. ATLAS D'ANATOMIE HUMAINE

Netter, section IV abdomen, 2006 : planche N°259

7. AUBE C

Imagerie en coupe de l'estomac et du duodénum

J Radiol 2004;85:503-514

8. AVILES A

The Role of Surgery in Primary Gastric Lymphoma

An Surg,July 2004;240: 5-15

9. BALFE P

Management of gastric lymphoma, the royal colleges of surgeons of Canada

Surg Clin North Am 2008; 262-5

10. BEN SALAH H

Intérêt de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes gastriques agressifs localisés

Radiother Oncol 2009 ; 13 : 11–16

11. BRET P, Valette P J

Exploration de l'estomac Techniques et anatomie radiologique.

EMC radiologie et imagerie médicale : Abdominale – Digestive 2008 ; 33-105
A-10

12. C. BRIDGEFORD ERIN

Gastric Helicobacter species as a cause of feline gastric lymphoma,a viable hypothesis

Vet Immunol Immunopathology 2008;123: 106–113

13. CALETTI ET G. AL

Endosonography in gastric lymphoma and large gastric folds

Eur J Ultrasoun 2000; 11: 31–40

14. CARLI P M, MAYNADIÉ M

Epidémiologie des hémopathies lymphoïdes matures. In Gisselbrecht Christian.
Les lymphomes non hodgkiniens

Int J Hematol 2008; 78: 163-7.

15. CHENTOUF F, MALLEM A

Étude anatomopathologique d'une série de 61 lymphomes malins digestifs observés au CHU d'Oran.

Ann Pathol 2006 ; 26 : 1S135 - 1S164.

16. CHOI D, LIM HK, LEE S J

Gastric malt lymphoma helical CT finding and pathologic correlation

Am J Roentgenol 2008 ; 178 :1117-22

17. COIFFIER BERTRAND

Rituximab-chop treatment in elderly DLBCL Patients

Blood 2010 ; 116 :12

18. CONSEIL SCIENTIFIQUE DE LA FFCD

Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive

Gastroenterol Clin Biol 2003;27:43-58

19. CONSEIL SCIENTIFIQUE DE LA FFCD

Recommandations de la Fédération francophone de cancérologie digestive

Hepato-gastroenterol 2005 ;12 : 5

20. CORTELAZZO S

Stage-modified international prognostic index effectively predicts clinical outcome of localized primary gastric diffuse large B-cell lymphoma

Ann Oncol 1999 ;10: 1433-1440

21. DALBIES PA, SAUTEREAU D

Échographie du tube digestif

J Radiol 2010 ; 18 :100-120

22. DANZON ET AL

Incidence and survival of gastric non-Hodgkin's lymphoma A,population-based study from the Association of the French Cancer Registries (FRANCIM)

Acta Oncologica 2009; 48: 977-983

23. DELMOTTE J S

Les lymphomes-Aspects endoscopiques

Acta Endoscopica 1998 ; 28 : 5

24. DK D AS, PANT CS

Fine needle aspiration cytologic diagnosis of gastrointestinal tract lesions

A study of 78 cases

Acta Cytol 1994; 38:723-9

25. Drake Richard L, Vogl W, Mitchell A

Appareil digestif

Gray's anatomie, Masson, Paris2006 ; 1081

26. DUCREUX M

A 15-year series of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas: a population based study

Brit J Cancer 1998; 77: 511-514

27. EL-ZAHABI ET AL

Predictive value of EUS in MALT lymphoma treatment

Gastrointest Endosc 2007;65:1

28. FAÏK M

Place de la chirurgie dans le traitement des lymphomes malins non hodgkiniens digestifs

Méd Maghreb 1998 ;15 :10-13

29. FAYE I J

Prise en charge des cancers gastriques au service de chirurgie générale de l'hôpital Grand Yoff.

Thèse de médecine. DAKAR 2010 ; N° 75

30. FELIX REYES

Classification histopathologique des lymphomes non hodgkiniens

Hematol Oncol 2000 ; 40:23-25

31. FEREC J A, BRONSTEIN MASSOURE M P, RICHE COEUR, LIPOVAC A S

Clinique et endoscopie des ulcères gastroduodénaux

Presse Med 2008 ; 37 : 525-34

32. FERRERI AJ M, MONTALB'AN C

Primary diffuse large B-cell lymphoma of the stomach Critical

Hematol Oncol 63 (2007); 65–71

33. FERRUCCI PIER FRANCESCO AND ZUCCA EMANUELE

Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment

Br J Hematol 2006; 136: 521–538

34. FISCHBACH W

Long-term follow-up of gastric lymphoma after stomach conserving

treatment Best Practice & Research

Clin Oncol 2010; 24: 71–77

35. FLEJOU J.F AND CERVERA P

Anatomie pathologique : en marche vers l'analyse moléculaire

Gastroen Clin Biol 2009 ; 33 :767—774.

36. FOA CERIL ET LARGILLIER REMI

Complications des chimiothérapies

B Cancer 2008;97 : 211-23

37. FREXINOS JACQUES, BUSCAIL LOUIS

Lymphome gastrique primitif

Clin GastroenterolHepatol 2004 ; 4:130-42

38. GILLARD V

Evaluation par imagerie médicale des Tumeurs Non Epithéliales du tube digestif

Acta Endoscopica 2003 ; 33 : 3

39. GIRARDET CH, BAUR ET A.S, DELACRETAZ F

Nouvelle classification OMS des lymphomes

Rev Méd Suisse 2001; 633 :36-40

40. GRESSIN R

Diagnostic et nosologie des lymphomes au sein des hémopathies.

Med Nucl 2009; 22: 197-205

41. GURNEY KA

Descriptive epidemiology of gastrointestinal non-Hodgkinian lymphoma in a population-based registry

Brit J Cancer 1999; 79(11/12): 1929-1934

42. HANCOCK AND LUIS CARLOS

Gastric lymphoma: Is the worldwide incidence rising?

Gastrointest Endosc 2002; 56: 6

43. HMIMECH A

Les lymphomes gastriques du MALT : à propos de 24 cas

Thèse de médecine. Marrakech 2010 ; 80

44. HO C.L, ET AL

Non-Hodgkin's lymphoma of the stomach.

J Chin Med Assoc 2005; 68:1

45. HOUDAIBI S

Les lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du tube digestif (à propos de 35 cas).

Thèse de médecine, Rabat, 2004, N48.

46. HUANG ET AL PRIMARY

Gastric non-Hodgkin's lymphoma in Chinese patients: clinical characteristics and prognostic factors Huang et al

BioMed Central 2010, 10:358.

47. ISAACSON P G, WARRELL D A

Classifying primary gut lymphomas

Lancet 1988; 2:1148-9.

48. JANSSEN JAN

The impact of EUS in primary gastric lymphoma Best Practice & Research

Clin Gastroenterol 2009; 23 : 671–678

49. JAPANESE RESEARCH SOCIETY FOR GASTRIC CANCER

The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology

Jpn J Clin Oncol 1981, 11 : 127-39

50. JEAN-LOUIS DUPAS

Lymphomes gastriques du MALT de bas grade

Gastroen Clin Biol 2003 ; 15 : 36-40

51. JEFFREY STEPHENS AND JUDY SMITH

Treatment of Primary Gastric Lymphoma and Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma

Ann Roy Coll Surg 1998; 187: 3

52. JOURET ANNE, J. HAOT

Aspects macroscopiques des lymphomes digestifs primitifs

Acta Endoscopica 1998 ; 28 :5

53. JOURET M, HAOT J, MAINGUET P

Pathologie digestive et lymphocytes intra-épithéliaux

Acta Endoscopica 1995 ; 25 : 5 supplément

54. JUNKO YOSHIMURA

MesangiolyticGlomerulopathy after Radiotherapy and Chemotherapy of Gastric Lymphoma

Internal Med 2007;46:01-03

55. K. HUI PAK

Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Lymphoma in Hong Kong Chinese

Hum Pathol 1994; 25: 9

56. Kahle W, Leonhardt H, Platzer W

viscères

Anatomie, Flammarion, 2ème édition,Paris1996; 350

57. KAMINA P

Viscères .

Précis d'anatomie Clinique, Tome 2, Maloine, Paris 2002; 403

58. KARILA-COHEN

Lymphome gastrique

J Radiol 2005;86:295-8

59. KIM S S ET AL

Helicobacter pylori in the pathogenesis of gastric cancer and gastric Lymphoma

Cancer Lett 2010 ;15 :10-16

60. KOCH P

Primary lymphoma of the stomach: Three-year results of a prospective multicenter study

Ann Oncol 1997;8 (Suppl 1): 85-88

61. KOCH P

Treatment Results in Localized Primary Gastric

Lymphoma 2005; 23: 28-30

62. KOCH P et AL

Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma: I. Anatomic and Histologic Distribution, Clinical Features, and Survival Data of 371 Patients Registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92.

Clin Oncol 1992 ;19:3861-3873

63. KODERA AND AL

Radical Gastrectomy for Gastric Lymphoma

Ann Surg 1998;1: 45-50

64. KRIEKEN VAN AND HOEVE

Epidemiological and prognostic aspects of gastric malt lymphoma

J Cancer, Heidelberg, 2010; 156:12-19

65. LEHOURS ET AL

H. pylori Test for Low-Grade Gastric of MALT Lymphoma

Am J Gastroenterol 2003; 98: 20-23

66. LETARD JEAN CHRISTOPHE

Ultrasonographie clinique abdominale et digestive

Bull cancer 2003 ; 94 :147-59

67. LEVY ET AL.

Primary Gastric Low-Grade B-Cell MALT Lymphoma,

Am J Gastroenterol 2012;97: 2

68. LIN ZHU ZHAI

Clinical features and prognosis of malt lymphoma chinese

J Cancer 2009; 7: 28

69. MAINGUET P, DEBONGNIE J C, HAMICHI L, HAOT J

Biopsie profonde après incision de la muqueuse dans le diagnostic des lésions sous-muqueuses de l'estomac.

Acta Endoscopica 1983; 13 :1

70. MAISEY N, NORMAN A, PRIOR Y, CUNNINGHAM D

Chemotherapy for Primary Gastric

J Cancer 2004; 16: 48–52

71. MARKUS RADERER A, DE BOER JAN PAUL

Role of chemotherapy in gastric MALT lymphoma Best Practice

Clin Gastroenterol 2010 ; 24 : 19–26

72. MINEUR L, JAEGLE E, POINTREAU Y. et al

Gastric cancer

Radiother Oncol 2010 ; 14 (1) : 84-93

73. MING-CHIH CHANG

Clinical Outcome of Primary Gastric Lymphoma Treated with Chemotherapy Alone or Surgery Followed by Chemotherapy

J Formos Med Assoc 2006 ;105: 3

74. MING-QING DU AND G ISACCSION PETER

Pathogenesis of gastric MALT lymphoma

Lancet 2002; 3:34-37

75. MUTTER D, MARESCAUX J

Gastrectomie pour cancer, principes généraux, anatomie vasculaire, anatomie lymphatique, curages

EMC 2001, chirurgie; 40-330-A: 1-16

76. MUTTER D, MARESCAUX J

Effets secondaires des gastrectomies

Hépato-Gastro 2002 ; 4 :375-84

77. NACOULMA E W C

Lymphome gastrique primitif au cours d'une infection VIH

Med Trop 2006; 67 : 61-64

78. NAKAMURA S et al

Chromosomal translocation t(11;18)(q21;q21) in gastrointestinal mucosa associated lymphoid tissue lymphoma.

J. Clin. Pathol 2003; 56 : 36-42

79. ONO ET AL

Characteristics of magnified endoscopic images of gastric extra nodal marginal zone B-cell lymphoma of the MALT including changes after treatment

Am J Gastroenterol 2008; 68: 4 -10

80. PAIEL A ET ISAACSON G

Les lymphomes gastro-intestinaux : classification et présentation anatomo-clinique

Acta Endoscopica 1998 ; 28 :5-14

81. PAPAXOINIS ET AL

Low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a retrospective analysis of 97 patients by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG)

Ann Oncol 2008;19: 780-786

82. PARAF FRANÇOIS

Helicobacter pylori et lymphome gastrique

Gastroen Clin Biol 1997; 21:12-14

83. PARK WON

Rationale for radiotherapy as a treatment modality in gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma Int

J Radiat Res 2004;58: 1480–1486

84. PARK Y H ET AL

Primary gastric lymphoma of T-cell origin

Leuk Res 2006;30:1253-1258

85. PETER KOCH

Treating gastric lymphoma in stages Ie and IIe

Clin Oncol (R Coll Radiol) 2001; 19: 3874-3883

86. PLONQUET A

Différenciation lymphoïde B: Physiologie, méthodes d'exploration et application à l'étude des proliférations B

Rev Fr Laboratoires 2006; 379: 21-35

87. PORTLOCK CAROL S

Surgery does not improve survival outcomes in people with primary gastric lymphoma

Cancer Treat Rev 2005;31: 49-52

88. POSNER MITCHELL C

Cancer of the upper gastrointestinal tract

Gastrointest Endosc 2002 ; 5:404-20

89. PSYRRI

Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation

diagnostic pitfalls and management

Ann Oncol 2008, 19:92–99

90. QUEROA L , HENNEQUIN A C, BRICEB P

Place de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes non hodgkiens

Radiother Oncol 2009 ;13 : 471-478

91. RICHECOEUR M

Lymphome gastrique du MALT chez deux frères : coïncidence ou hérédité ?

Rev Med interne 1998; 16:34-37

92. RODRIGUEZ-SANJUAN ET AL

Results and Prognostic Factors in Stage IE-IIIE Primary Gastric Lymphoma after Gastrectomy

Gastroen Clin Biol 2001; 188:3

93. RODRIGUEZ-SAN JUAN J. C

Do current indications for surgery of primary gastric lymphoma exist?

Rev Esp Enferm Dig, Madrid 2006; 98:180-188

94. ROSEAU G

L'Echoendoscopie digestive dans les tumeurs oesophagiennes et gastriques

Gastrointest Endosc, New York 2003 ; 51 : 93-6

95. RUSKONE-FOURMESTRAUX

Les lymphomes gastriques du MALT

Rev Med interne 2004;573-581

96. RUSKONE-FOURMESTRAUX A

Lymphomes non hodgkiniens primitifs du tube digestif

EMC 1998 ; oncologie :13-018-A-10

97. RUSKONE-FOURMESTRAUX A

Les lymphomes gastro-intestinaux

Gastroen Clin Biol 2002;26:233-241

98. RUSKONE-FOURMESTRAUX A

Lymphomes primitifs digestifs du malt

Hépato-Gastro 2005 ;17 : 273-81

99. RUSKONE-FOURMESTRAUX, BOUCHE O

Lymphomes primitifs digestifs du MALT

Gastroen Clin Biol 2005;45:123-130

100. SAM YOON

The Diminishing Role of Surgery in the Treatment of Gastric

Ann Surg 2004; 240:1 3-20

101. SAM YOUNG

Chemotherapy is an effective first line treatment for early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

Cancer Treat Rev 2006; 32:139-144

102. SANO ET AL

Total gastrectomy for primary gastric lymphoma at stages IE and IIE:A prospective study of fifty cases surgery

Am J Gastroenterol 1997; 121 :5-9

103. SBITTI YASSIR

Controverse dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens gastriques primitifs à grandes cellules B localisé

Gastroen Clin Biol; 2009:45-55

104. SBITTI YASSIR

Management of stage one and two-E gastric large B-cell lymphoma chemotherapy alone or surgery followed by chemotherapy?

J Hematother 2013; 3:23-30

105. SCHNEIDER D P , AAPRO M S, PLAN P A

Radiothérapie : prévention et prise en charge des complications

Rev Med Suisse Romande 2006 ; 2 : 1492-1494

106. SHARON DOLCE MANSON

MALT Lymphoma

J Oncol 2006; 22:40-44

107. SOO-JEONG KIM

Therapeutic Comparison of Chemotherapy and Surgery for Early Stage Diffuse Large B-cell Gastric Lymphoma Yonsei

Maryland State Med J 2007 ; 48(6):942 - 948

108. SUTHERLAND AG

Lymphoma in Grampian region: presentation, treatment and outcome

J R Coll Surg Edinb 1996; 41: 143-147

109. THABEAU JEAN CHARLES

Recommandations du traitement de première intention de l'Helicobacter pylori

Hépato-Gastro 2013 ; 20 : 6-9

110. THESAU ALAIN

Lymphomes digestifs

Am J Gastroenterol 2008 ; 97 : 292-7

111. THOMAS G A

Gastric lymphomas

Ann Intern Med 1993; 122: 767-9

112. THOMSON ET SHAFFER E A

Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. MALT Lymphoma Study Group

Lancet 2005 ; 345 : 1591-4

113. TING-YUN LIU

Transformation of gastric MALT

J Formos Med Assoc 2010; 109(6):463–471

114. TKOUB EL MOSTAFA

Chronic Hepatitis C Virus and Gastric MALT Lymphoma

Hematol Oncol 1998; 91: 12-15

115. TRIBOUL ET JEAN-PIERRE

Chirurgie du tube digestif haut

Bull cancer 2007 ; 92 : 381-409

116. VAILLANT JEAN-CHRISTOPHE

Management and Long-term Results of Surgery for Localized Gastric Lymphomas

Am J Surg 2000; 179:24-35

117. VRIELING C ET AL

Stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma

Radiother Oncol 2008; 87:405-411

118. WILLICH N A

Operative and conservative management of primary gastric lymphoma int.

Radiother Oncol 2000; 46:895–901

119. WISSAL G

Place de la chirurgie dans les lymphomes primitifs digestifs : à propos de 7 cas

Mémoire de fin d'étude de résidanat 2013 ; Rabat : 11

120. WOTHERSPOON ANDREW C

Antibiotic treatment for low-grade gastric MALT lymphoma

Lancet 1991; 13:33-36

121. XU W S

Pathogenesis of gastric lymphoma: The enigma in Hong Kong

Ann Oncol 1997; 8: 41-44

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants ce que j'ai reçu de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couverte d'opprobre méprisée de mes confrères si j'y manque ! »

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le président du jury

Vu :

Le Doyen.....

Vu et Permis d'imprimer

Pour le recteur, le Président de l'assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de Dakar et par
délégation

Le Doyen

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Le lymphome gastrique se définit comme étant une atteinte lymphomateuse à point de départ gastrique, c'est le lymphome digestif le plus fréquent, représentant près de 50% des localisations lymphomateuses digestives et 3% à 6% de toutes les tumeurs malignes de l'estomac. Le but de ce travail était d'analyser nos résultats afin d'apprécier notre prise en charge par rapport aux données de la littérature.

MALADES ET METHODES:

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, portant sur les dossiers de malades traités à l'institut Joliot Curie du Centre Hospitalier Universitaire Le Dantec porteurs d'un lymphome malin non hodgkinien gastrique et traités entre Janvier 2005 et Décembre 2012. Nous avons analysé les paramètres épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs.

RESULTATS :

Il s'agissait de trois hommes et de deux femmes avec un âge moyen de 52 ans et des extrêmes allant de 30 à 72 ans. La durée moyenne d'évolution était de six mois. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés étaient La douleur épigastrique (cinq patients), les vomissements (quatre patients). Dans les signes généraux, on notait l'amaigrissement (trois patients), et la sensibilité épigastrique était le signe physique le plus fréquemment rencontré (trois patients). Le diagnostic histologique était porté sur les pièces biopsiques per-endoscopiques lors de la pratique systématique de la FOGD . L'aspect de la lésion tumorale était le plus souvent bourgeonnant (deux patients), le siège le plus fréquemment atteint était l'Anstre (trois cas) puis le Fundus chez deux malades. Selon la classification OMS on a trouvé trois cas de lymphome de type MALT, un cas de lymphome B à grandes cellules et un cas de lymphome B à petites cellules de type folliculaire diffus. Le stade localisé IE d'Ann Arbor modifié par Musshoff, prédominait avec quatre patients au moment du diagnostic. La chimiothérapie exclusive était le traitement préconisé dans tout les cas. L'évolution était favorable chez deux patients. Deux patients seront perdus de vue et un patient est décédé suite à sa maladie évolutive. Les complications rapportées, étaient un syndrome de lyse tumorale et des stomatites chez un seul patient.

CONCLUSION :

Une tumeur chimiosensible, le pronostic dépend de l'indice de performance status OMS dans notre série.

MOTS-CLES

Lymphome gastrique; chirurgie ; radio-chimiothérapie ; traitement ciblé