



Année 2025

Thèse N°121/25

LES LYMPHOMES GASTRIQUES AU SERVICE D'HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE  
À L'HÔPITAL MILITAIRE MOLAY ISMAIL DE MEKNÈS  
(À PROPOS DE 11 CAS)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/04/2025

PAR

M. EL MOUMEN NADIR

Né le 18 juillet 1998 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Estomac - Lymphome gastrique - Diagnostic - Rôle du Gastro-Entérologue - Traitement - Pronostic

JURY

M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM ..... PRÉSIDENT

Professeur de Médecine interne

M. LAMSI AH TAOUFIK ..... RAPPORTEUR

Professeur de Gastro-entérologie

M. EDDOU HICHAM ..... } JUGES

Professeur d'Hématologie Clinique

M. SINAA MOHAMED ..... }

Professeur d'Anatomie pathologique

# PLAN

---

<b>PLAN</b> .....	<b>1</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>14</b>
<b>I. RAPPELS</b> .....	<b>16</b>
1. Rappel Anatomique .....	16
1.1. Définition et situation de l'estomac .....	16
1.2. Configurations et Description de l'estomac.....	17
a. Description .....	17
b. Les rapports de l'estomac.....	18
1.3. Vascularisation de l'estomac.....	20
a. Vascularisation artérielle .....	20
i. Vascularisation artérielle de la petite courbure .....	20
ii. Vascularisation artérielle de la grande courbure .....	21
b. Les veines .....	23
1.4. L'innervation de l'estomac.....	24
1.5. Le drainage lymphatique de l'estomac .....	25
2. Rappel Histologique .....	26
2.1. Organisation et localisation du tissu lymphoïde .....	26
2.2. Les lymphocytes.....	28
a. Les lymphocytes B.....	28
b. Les lymphocytes T.....	29
2.3. Le tissu lymphoïde gastro-intestinal.....	30
<b>II. MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>31</b>
1. Matériels d'études.....	31
2. Méthodologies .....	31
3. Objectif de l'étude .....	32
<b>III. RESULTATS</b> .....	<b>33</b>
1. Etudes épidémiologiques .....	33
1.1. Fréquence et le recrutement annuel .....	33
a. La fréquence .....	33
b. Le recrutement annuel.....	33
1.2. La répartition selon le sexe.....	34

---

1.3. La répartition selon l'âge .....	35
1.4. Les antécédents .....	35
2. Les données cliniques .....	36
2.1. Délai de consultation.....	36
2.2. Les symptômes révélateurs.....	36
2.3. Les signes associés .....	37
2.4. Les signes physiques.....	38
3. Les examens complémentaires .....	39
3.1. Bilan à visée diagnostique .....	39
a. Fibroscopie oeso gastro duodenale.....	39
i. La localisation de la tumeur .....	39
ii. Aspects macroscopiques .....	40
b. Etude anatomopathologique des aspects macroscopiques.....	43
c. L'étude immunohistochimique.....	43
3.2. Bilan à visée thérapeutique .....	45
a. Bilan d'extension.....	45
i. Tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne.....	45
ii. Echographie abdominale .....	47
iii. La biopsie ostéo-médullaire (BOM) .....	47
iv. La colonoscopie.....	48
v. Examen Orl .....	48
vi. Autres examens.....	48
b. Les examens biologiques et d'évaluation du terrain .....	48
3.3. La stadification pré thérapeutique .....	49
4. Le Traitement .....	50
4.1. Le but .....	50
4.2. Les moyens thérapeutiques .....	51
a. Le traitement éradicateur de l'HP .....	51
b. Chimiothérapie.....	51
c. Rituximab (Mabthera) .....	51
d. La Radiothérapie .....	52
e. Le traitement chirurgical.....	52
4.3. Le Résultat .....	52
4.4. L'évolution .....	53

---

<b>IV. DISCUSSION</b> .....	<b>55</b>
1. L'épidémiologie .....	55
1.1. La fréquence .....	55
1.2. L'Age et le sexe .....	56
1.3. Les facteurs favorisants .....	56
a. L'infestation à l'HP .....	57
b. Le facteur génétique.....	61
c. Les infections virales .....	62
2. Anatomie pathologie .....	64
2.1. Le siège .....	64
2.2. Aspects macroscopiques .....	65
i. Forme pseudo-tumorale (5% des cas).....	65
ii. Gastrite à gros plis (pseudo-linite).....	65
iii. Forme pseudo-gastrique .....	65
iv. Forme ulcérée.....	66
2.3. Aspects microscopiques .....	69
2.4. La classification histopathologique des lymphomes gastrointestinales .....	75
3. La clinique .....	77
3.1. Le délai diagnostique .....	77
3.2. Les signes fonctionnels .....	77
3.3. Les signes physiques.....	79
4. Les examens complémentaires .....	79
4.1. Bilan à visée diagnostique .....	79
a. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale .....	79
b. L'étude histologique de la biopsie .....	81
c. L'étude immunohistochimique .....	81
d. La recherche de l'H. Pylori .....	83
e. La biologie moléculaire.....	84
4.2. Bilan à visée thérapeutique .....	86
a. L'examen clinique .....	86
b. Bilan d'extension .....	86
c. Le bilan biologique.....	100
d. Autres explorations .....	100

---

e. Bilan d'évaluation du terrain .....	100
4.3. La classification .....	101
5. Les diagnostics différentielles .....	105
5.1. Différence entre un lymphome primitif et secondaire .....	105
5.2. Différence entre lymphomes malins a petites cellules et les pseudo-lymphomes .....	106
5.3. Différence entre le lymphome malin a grande cellules et le carcinome indifférencié : .....	106
6. Le traitement .....	107
6.1. Le but .....	107
6.2. Les moyens thérapeutiques .....	108
a. La chirurgie .....	108
b. Le traitement éradicateur de L'HP .....	117
c. La chimiothérapie .....	121
d. La radiothérapie .....	127
e. Nouvelles thérapies .....	130
6.3. Les indications .....	131
a. Les lymphomes gastriques de la zone marginale du MALT .....	131
b. Les lymphomes gastriques de haut grade de malignité .....	134
7. La surveillance .....	137
7.1. L'évaluation et définition de la réponse au traitement .....	137
a. L'évaluation radiologique et endoscopique .....	137
b. L'évaluation histologique .....	137
7.2. La surveillance post-thérapeutique .....	139
a. La surveillance des rechutes .....	139
b. La surveillance des effets secondaires du traitement .....	141
8. Le pronostic .....	147
<b>V. CONCLUSION .....</b>	<b>151</b>
<b>VI. RESUMES .....</b>	<b>153</b>
<b>VII. ANNEXES .....</b>	<b>161</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>170</b>

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADP</b>	: Adénopathie
<b>ATCD</b>	: Antécédent
<b>BALT</b>	: Tissu lymphoïde associé aux bronches
<b>BOM</b>	: Biopsie ostéo-médullaire
<b>CHOP</b>	: cyclophosphamide-hydroxyadriamycine-oncovin- Prednisone
<b>CTAP</b>	: Cervico-thoraco-abdomino-pelvien
<b>DHA</b>	: Déshydratation aigue
<b>EBV</b>	: Epstein Barr virus
<b>EE</b>	: Echo-endoscopie
<b>EGILS</b>	: Etude européenne du lymphome gastro-intestinal
<b>ETT</b>	: Echographie trans-thoracique
<b>FDG</b>	: 2-fluoro-2-Déoxy-D-Glucose
<b>FFCD</b>	: Fédération francophone de cancérologie digestive
<b>FISH</b>	: Hybridation in situ en fluorescence
<b>FOGD</b>	: Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
<b>GALT</b>	: Tissu lymphoïde associé au tube digestif
<b>GELD</b>	: Groupe d'étude des lymphomes digestifs
<b>Gy</b>	: Gray
<b>HIV</b>	: Virus d'immunodéficience humaine
<b>HP</b>	: Helicobacter pylori
<b>HTLV-1</b>	: Virus T-lymphotropique humain type 1
<b>HVB</b>	: hépatite virale B
<b>HVC</b>	: hépatite virale C

<b>IELSG</b>	: Groupe d'étude international sur le lymphome extra-nodal
<b>IHC</b>	: Immunohistochimie
<b>IPI</b>	: Index pronostique international
<b>IPP</b>	: Inhibiteur de la pompe à proton
<b>LB</b>	: Lymphome de burkitt
<b>LCR</b>	: Liquide céphalo-rachidien
<b>LDH</b>	: Lactate déshydrogénase
<b>LG</b>	: Lymphome gastrique
<b>LM</b>	: Lymphome du manteau
<b>LMNH</b>	: Lymphome malin non hodgkinien
<b>LNH</b>	: Lymphome non hodgkinien
<b>LPTD</b>	: Lymphome primitif du tube digestif
<b>MALT</b>	: Tissu lymphoïde associé aux muqueuses
<b>MI</b>	: Membre inférieur
<b>NFS</b>	: Numération formulaire sanguine
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>ORL</b>	: Oto-rhino-laryngé
<b>PDV</b>	: Perdue de vue
<b>R-CHOP</b>	: Rituximab-cyclophosphamide-hydroxyadriamycine-oncovin- prednisone
<b>R-ESHAP</b>	: Rituximab-étoposide-solumedrol-cytarabine-cisplatine
<b>RT-PCR</b>	: Reverse transcriptase-réaction en chaine par polymérase
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>VS</b>	: Vitesse de sédimentation

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Situation générale de l'estomac .....	16
Figure 2 : Anatomie de l'estomac .....	17
Figure 3 : Configuration externe de l'estomac .....	19
Figure 4 : La vascularisation artérielle de l'estomac .....	22
Figure 5 : La vascularisation veineuse de l'estomac .....	23
Figure 6 : Innervation de l'estomac.....	24
Figure 7 : Drainage lymphatique de l'estomac .....	25
Figure 8 : Organisation du tissu lymphoïde .....	27
Figure 9 : Aspect du follicule lymphoïde.....	28
Figure 10 : tissu lymphoïde du tube digestif (MALT) .....	30
Figure 11 : Répartition des malades selon le sexe .....	34
Figure 12 : Répartition des malades selon l'Age .....	35
Figure 13 : Processus tumoral ulcéro–bourgeonnant en lobe d'oreille fragile et hémorragique au niveau de l'antré sténosant.....	41
Figure 14 : Processus ulcéro–bourgeonnant et infiltrant étendu de la petite courbure jusqu'au l'angulus évoquant un lymphome. ....	41
Figure 15 : ulcérations centrales au niveau de l'antré. ....	42
Figure 16 : plis gastriques remaniés infiltrés, ulcération blanchâtre centrale .....	42
Figure 17 : Résultats histologiques à la biopsie .....	43
Figure 18 : les sous types des LMNH de phénotype B.....	44
Figure 19 : coupe scanographique montrant un épaissement pariétal circonférentiel de plus de 2 cm avec infiltration de la graisse péri- gastrique (tête de la flèche) .....	46
Figure 20 : image scannographique montrant un processus tumoral de la petite courbure avec infiltration de la graisse de voisinage, adénopathies de la petite courbure et métastases hépatiques. ....	47
Figure 21 : La répartition en fonction du stade pronostic.....	50
Figure 22 : Infection HP et lymphome gastrique Hypothèse pathogénique d'après ISAACON.....	59

---

Figure 23 : Les modèles d'hybridation in situ de fluorescence (FISH) dans des cas de T (11,18) (q21, q21) représentatifs de lymphomes diffus à grande cellule B .....	62
Figure 24 : Pathogénie du lymphome gastrique.....	63
Figure 25 : la forme pseudo-gastrique du lymphome gastrique.....	67
Figure 26 : Forme linitique du lymphome gastrique.....	67
Figure 28 : Aspect endoscopique d'une lésion ulcérée avec épaissement des plis évoquant un lymphome gastrique de haut degré de malignité. ....	68
Figure 29 : Lymphome de la zone marginale du MALT de faible degré de malignité à petites cellules dites centrocyte-like qui infiltrent l'épithélium des glandes pour former des lésions lympho-épithéliales .....	69
Figure 30 : Lymphome de haute malignité à grandes cellules centroblastiques polymorphes. Morphologie de la population tumorale. ....	71
Figure 31 : Caractéristiques cellulaires du lymphome à cellule T gastrique. ....	74
Figure 32 : Histologie des biopsies gastriques avec immunohistochimie par anticorps .....	74
Figure 33 : Classification histopathologique des lymphomes digestifs d'après Isaacson.....	75
Figure 34 : Schéma de l'analyse d'immunohistochimie d'un infiltrat néoplasique lymphoïde. ....	82
Figure 35 : Relations entre infection pylori et lymphome gastrique du MALT. ....	84
Figure 36 : Lymphome gastrique du MALT, mise en évidence par hybridation in situ .....	85
Figure 37 : Aspect échographique du lymphome gastrique (hypo-échogène). ....	87
Figure 38 : coupe axiale montrant une tumeur T2, masse ulcérée localisée avec rehaussement Transmurale sans extension péri-gastrique.....	89

- Figure 39 : image scanographique montre un épaissement de la paroi diffuse, antrale gastrique homogène avec une surface intérieure lobule et une paroi externe bien définie lisse (têtes de flèches).  
.....  
..... 89
- Figure 40 : TDM axiale, injectée et opacifiée par voie haute par de la Gastro-  
grafine diluée. Carcinose péritonéale avec gâteau épiploïque  
antérieur (flèche noire). ..... 90
- Figure 41 : discret épaissement pariétal diffus de l'estomac, rehaussement  
pariétal gastrique faible, élargissement inter plis gastrique. .... 90
- Figure 42 : aspect écho-endoscopique normal des 5 couches de la paroi  
gastrique. .... 94
- Figure 43 : image écho-endoscopique montre la disparition de l'aspect normal  
de la paroi gastrique évoquant un lymphome. .... 94
- Figure 44 : : Echo endoscopie : Aspect d'infiltration pariétale d'un lymphome  
gastrique. .... 95
- Figure 45 : Lymphome gastrique MALT : épaissement muqueux festonné et  
hypo échogène..... 95
- Figure 46 : A) image scannographique du lymphome gastrique diffus à grandes  
cellules, B) augmentation de l'accumulation du  $^{18}\text{F}$ FDG au niveau  
du lymphome..... 99
- Figure 47 : A) image scannographique du lymphome gastrique MALT, B)  
augmentation de l'accumulation du  $^{18}\text{F}$ FDG au niveau du  
lymphome..... 99
- Figure 48 : gastrectomie polaire inférieure avec anastomose gastro-jéjunale  
selon Bilroth I..... 110
- Figure 49 : gastrectomie polaire inférieur avec anastomose gastro-jéjunale  
selon Bilroth II..... 110
- Figure 50 : Tendence de la chirurgie du lymphome gastrique à grande cellule  
B entre 1983–2012. .... 116
- Figure 51 : la diminution du taux de la pratique chirurgicale du lymphome  
gastrique diffus à grandes cellules B entre 1983–2012. .... 116

Figure 52 : chimiothérapie et lymphome gastrique dans les différentes études. .....	127
Figure 53 : Schéma de la prise en charge du lymphome gastrique du Malt. ..... .....	133
Figure 54 : traitement du lymphome gastrique MALT. Ligne directrice allemande S3 2009 et rapport de consensus EGILS 2011.....	133
Figure 55 : traitement des lymphomes gastriques de haute malignité à grandes cellules B. ....	136
Figure 56 : Les indications thérapeutiques des lymphomes gastriques primitifs selon W. Fischbach.....	136

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : La répartition selon les années.....	33
Tableau 3 : Répartition des signes fonctionnelles.....	38
Tableau 4 : Répartition des signes physiques.....	39
Tableau 5 : La localisation du lymphome gastrique à la FOGD.....	40
Tableau 6 : Aspect macroscopique de la tumeur à la FOGD.....	40
Tableau 7 : Renseignement rapportés par la TDM.....	45
Tableau 8 : la classification d'Ann Arbor modifiée par.....	49
Tableau 9 : Différents types de lymphomes gastro-intestinaux selon la classification OMS (2008).....	76
Tableau 10 : Délai moyen de diagnostic selon les séries.....	77
Tableau 11 : Répartition des signes cliniques selon les différentes études.....	78
Tableau 12 : Les différentes études sur l'application de l'écho-endoscopie dans le suivi du LGP et le taux de concordance entre les résultats histologiques et échocardiographiques.....	93
Tableau 13 : Bilan à pratiquer lors de la découverte d'un lymphome gastro-intestinal.....	101
Tableau 14 : Classification d'Ann Arbor modifiée.....	102
Tableau 15 : classification adaptée au tube digestif notamment estomac et élaborée par le groupe européen EGILS.....	103
Tableau 16 : La répartition du lymphome gastrique primitif selon la classification d'Ann Arbor modifiée par Mushoff.....	104
Tableau 17 : la répartition des patients selon la classification d'Ann Arbor modifié par Mushoff.....	104
Tableau 18 : Les études traitant le lymphome de MALT de bas grade par l'éradication de l'HP.....	120
Tableau 19 : Score histologique du GELA pour l'évaluation post-thérapeutique des lymphomes gastrique du MALT. D'après copie-Bergman et Al.....	138

Tableau 20 : la survie à 5 ans en fonction du score IPI..... 150  
Tableau 21 : Les observations des malades sous forme de tableau ..... 167

## **I. INTRODUCTION**

Les lymphomes gastriques sont des lymphomes non-Hodgkiniens, qui se développent à partir du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (en anglais : Mucosa Associated Lymphoid Tissue, MALT).

Ce tissu est normalement absent dans l'estomac, mais il peut apparaître lors d'une infection chronique, notamment par *Helicobacter pylori* ou le Virus C. Il s'agit le plus souvent de lymphomes à petites cellules B, dits de faible degré de malignité, dérivés de la zone marginale du MALT, c'est-à-dire de la zone du tissu lymphoïde située sous l'épithélium de surface (dôme du MALT).

Le deuxième type de lymphomes le plus souvent retrouvé dans l'estomac correspond aux lymphomes à grandes cellules B, qui peuvent survenir de novo ou bien suite à une transformation des lymphomes à petites cellules B. Même si en réalité tous les lymphomes gastriques proviennent du MALT, de manière arbitraire, le terme « lymphome du MALT » est réservé aux lymphomes de la zone marginale du MALT à petites cellules B [1].

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) correspondent à des proliférations clonales de cellules des lignées lymphocytaires B et T bloquées à différents stades de différenciation et d'activation entraînant l'apparition de tumeurs.

Le terme de lymphome évoque en premier lieu une pathologie ganglionnaire. Cependant, on retrouve du tissu lymphoïde au niveau de certains organes en particulier au niveau du tube digestif. Pour cela, 25% des lymphomes qui surviennent en dehors du tissu ganglionnaire se localisent fréquemment au niveau du tube digestif. [2]

Les lymphomes gastriques primitifs demeurent une affection rare puisqu'ils ne représentent que 3% des cancers de l'estomac [4]. Les deux types histologiques les plus fréquents sont le lymphome gastrique de la zone marginale du MALT et le lymphome gastrique diffus à grandes cellules B de haut grade de malignité. [3]

L'histologie occupe une place importante dans le diagnostic. En effet, ces tumeurs ne présentent aucune spécificité clinique ou radiologique. Une batterie d'examens immuno- histochimiques (IHC) est nécessaire afin d'établir un diagnostic précis. Cette prise en charge ne peut se concevoir que dans la pluridisciplinarité impliquant le gastro-entérologue, l'anatomo-pathologiste, l'oncohématologue, le radiothérapeute et le chirurgien.

A signaler que ce sont les lymphomes malins non hodgkiniens gastriques primitifs qui nous intéressent ici, ce qui permet d'exclure les localisations gastriques secondaires à une maladie généralisée du tissu lymphoïde.

Au cours de ces dernières décennies, l'attitude thérapeutique des lymphomes gastriques primitifs a complètement changé. Ce changement est caractérisé par une orientation thérapeutique médicale qui a fait de plus en plus surface réduisant la place à la chirurgie considérée auparavant comme traitement de première ligne.

L'objectif de ce travail rétrospectif est de mettre le point sur la place du gastro-entérologue dans les circonstances du diagnostic et la prise en charge des lymphomes malins gastriques primitifs à travers une série de 11 patients colligés à l'hôpital militaire Molay Ismail de Meknès sur une période de 9 ans allant du janvier 2014 au décembre 2023.

## I. RAPPELS

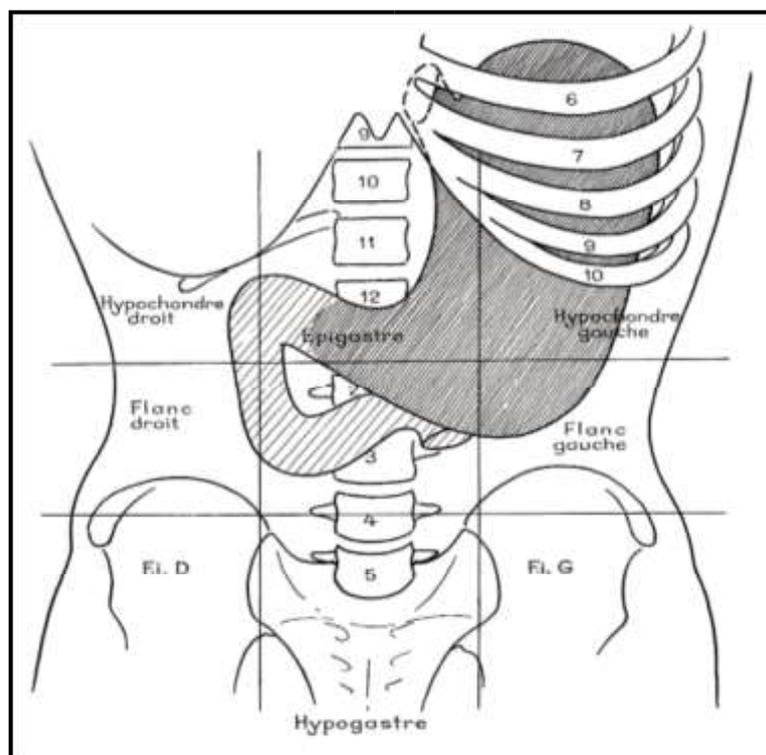
### 1. Rappel Anatomique

#### 1.1. Définition et situation de l'estomac

Interposé entre l'œsophage et le duodénum, l'estomac constitue la partie la plus dilatée du tractus digestif, et présente une forme de J majuscule (Figure 1).

Il occupe la loge sous phrénique gauche et l'épigastre. Cette loge est comprise entre : en haut le diaphragme et le lobe gauche du foie, en bas : le côlon transverse et son méso, en dedans et à droite : la région cœliaque.

Son orifice supérieur, le cardia, se projette à la hauteur de la 2<sup>ème</sup> vertèbre thoracique, son orifice inférieur, l'orifice pylorique est situé juste à droite de la ligne médiane dans un plan qui passe au niveau du bord inférieur de la 1<sup>ère</sup> vertèbre lombaire.



*Figure 1 . Situation générale de l'estomac*

## 1.2. Configurations et Description de l'estomac

### a. Description

- Le cardia ;
- Le fundus ;
- Le corps ;
- Le pylore.

Le cardia entoure l'orifice supérieur de l'estomac. La partie arrondie qui se situe à gauche et au-dessus du cardia est le fundus. En-dessous de ce dernier se trouve la partie centrale et la plus volumineuse de l'estomac le corps de l'estomac. La région de l'estomac qui fait la jonction avec le duodénum est le pylore. Elle comprend deux parties : l'antra pylorique, qui est relié au corps de l'estomac, et le canal pylorique qui mène au duodénum.

Quand l'estomac est vide, sa muqueuse forme de grands replis, appelés plis gastriques, qu'on peut observer à l'œil nu. Le pylore communique avec le duodénum par le sphincter pylorique. Le bord médial, concave de l'estomac s'appelle la petite courbure et son bord latéral, convexe, la grande courbure.

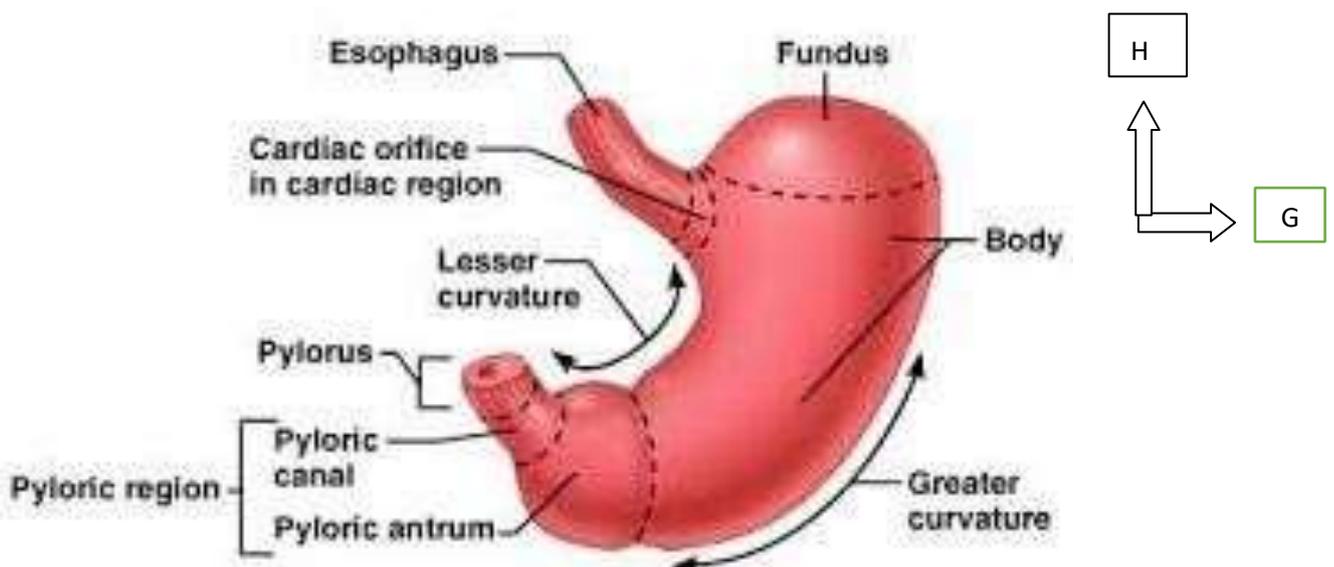


Figure 2 . Anatomie de l'estomac

**❖ Dimension :**

C'est une poche de 25 cm de longueur, 10 à 12 cm de largeur, 8 cm d'épaisseur et 1 à 1,5 litres de capacité. L'estomac est très extensible et ses dimensions varient avec la réplétion.

**❖ Moyens de fixité :**

L'estomac dispose de trois (3) moyens de fixités qui sont :

- Le ligament gastro-phrénique : unit l'estomac au diaphragme ;
- Le ligament splénique ;
- Le ligament gastro-colique.

Accessoirement il y a le petit épiploon qui lie l'estomac au hile du foie.

**❖ Configuration extérieure et intérieure**

**Externe** : il comprend une portion verticale qui correspond au corps (2/3 de l'organe) et une portion horizontale ou antrum qui se termine par le pylore.

**Interne** : la muqueuse est rouge, parcourue par des plis épais qui peuvent être effacés par la réplétion gastrique.

**b. Les rapports de l'estomac**

L'estomac à deux (2) faces, deux (2) bords, deux (2) orifices.

**➤ Les faces :**

La face antérieure : Est en rapport avec la paroi abdominale antérieure, le foie, le diaphragme, le poumon.

La face postérieure : Il y a le pilier gauche du diaphragme, le ligament gastro-phrénique, le rein gauche, la queue du pancréas et les vaisseaux de la rate. [7]

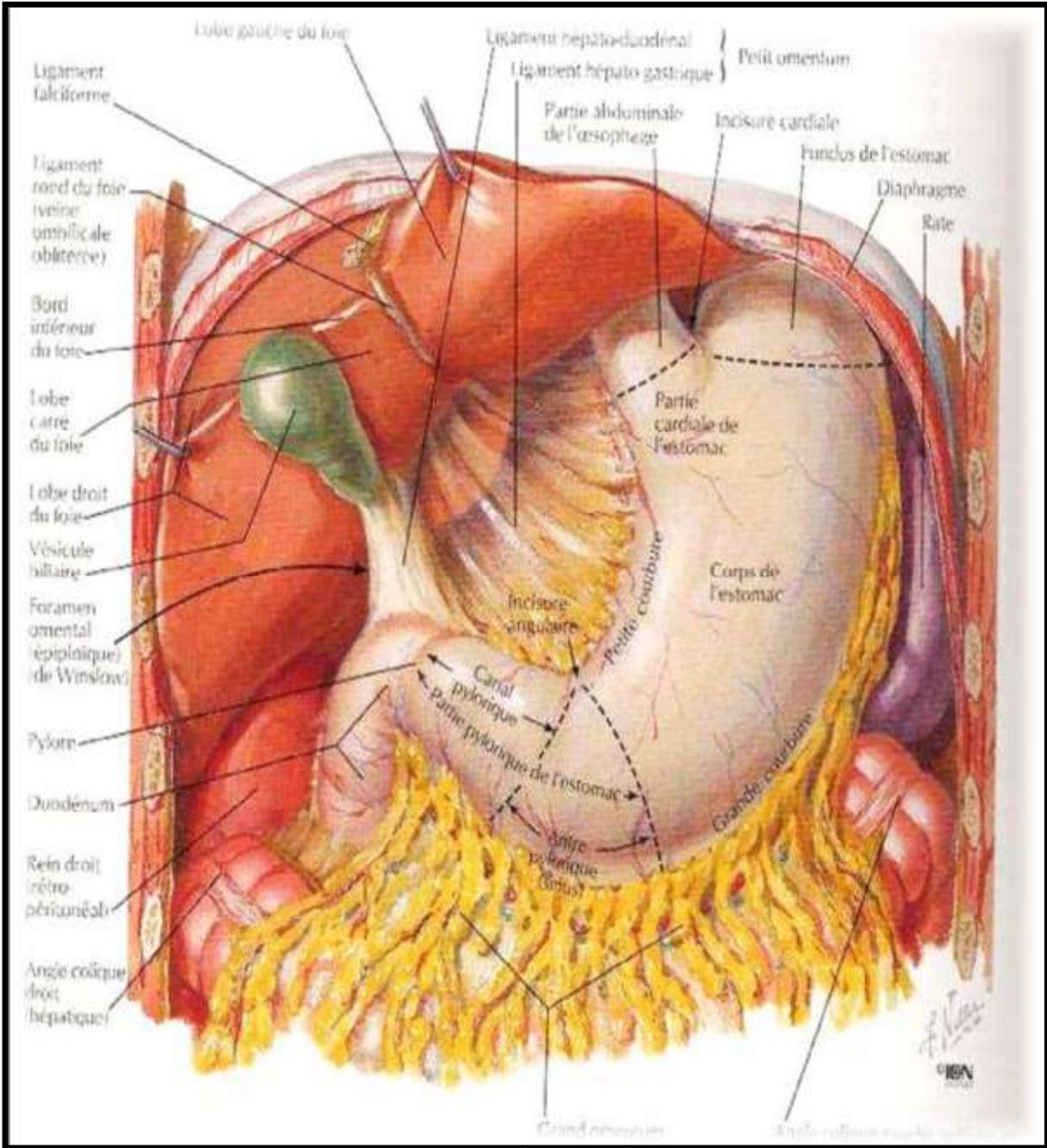


Figure 3 . Configuration externe de l'estomac

**❖ Les bords :**

La grande courbure et la petite courbure. La grande courbure est en rapport avec le ligament gastro-colique, la rate, le ligament gastrosplénique et la petite courbure qui est unie au foie par le ligament gastrohépatique.

**❖ Les orifices :**

L'orifice supérieur (cardia) : répond en arrière au pilier gauche du diaphragme et en avant au lobe gauche du foie.

L'orifice inférieur (pylore) : sa face antérieure est recouverte par le lobe carré du foie et sa face postérieure répond au pancréas par l'intermédiaire de la bourse omentale. [8]

**1.3. Vascularisation de l'estomac****a. Vascularisation artérielle**

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.

**i. Vascularisation artérielle de la petite courbure**

+ **Artère gastrique gauche** : naît habituellement des cas du tronc cœliaque, parfois directement de l'aorte. Elle se divise en deux branches, l'une antérieure et l'autre postérieure, qui descendent appliquer le long de la petite courbure. Elle se termine 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 ; des artères cardio-œsophagiennes antérieures et postérieures qui vascularisent le cardia et l'œsophage abdominal.

+ **Artère gastrique droite** : naît habituellement de l'artère hépatique propre, plus des artères hépatiques communes, gastroduodénale et 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. Les artères gastriques droite et gauche constituent ainsi l'arc vasculaire de la petite courbure.

## ii. Vascularisation artérielle de la grande courbure

**Artère gastro-épiploïque droite** : provient de la division de l'artère gastroduodénale au bord inférieur du duodénum en artères pancréatico-duodénales inférieures droite et gastro-épiploïque droite. Elle chemine de droite à gauche le long de la grande courbure de l'estomac. Sur son trajet, elle donne des branches aux deux faces de l'estomac et à l'épiploon.

**Artère gastro-épiploïque gauche** : est une branche de division de l'artère splénique. Elle rejoint la grande courbure de l'estomac à sa partie moyenne, chemine dans le ligament gastro-colique et s'anastomose avec les branches terminales de l'artère gastro-épiploïque droite.

Les artères gastro-épiploïques droite et gauche constituent ainsi l'arc vasculaire de la grande courbure.

**Vaisseaux courts** : constitués de branches terminales de l'artère splénique. 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 cardio tubérositaire postérieure.

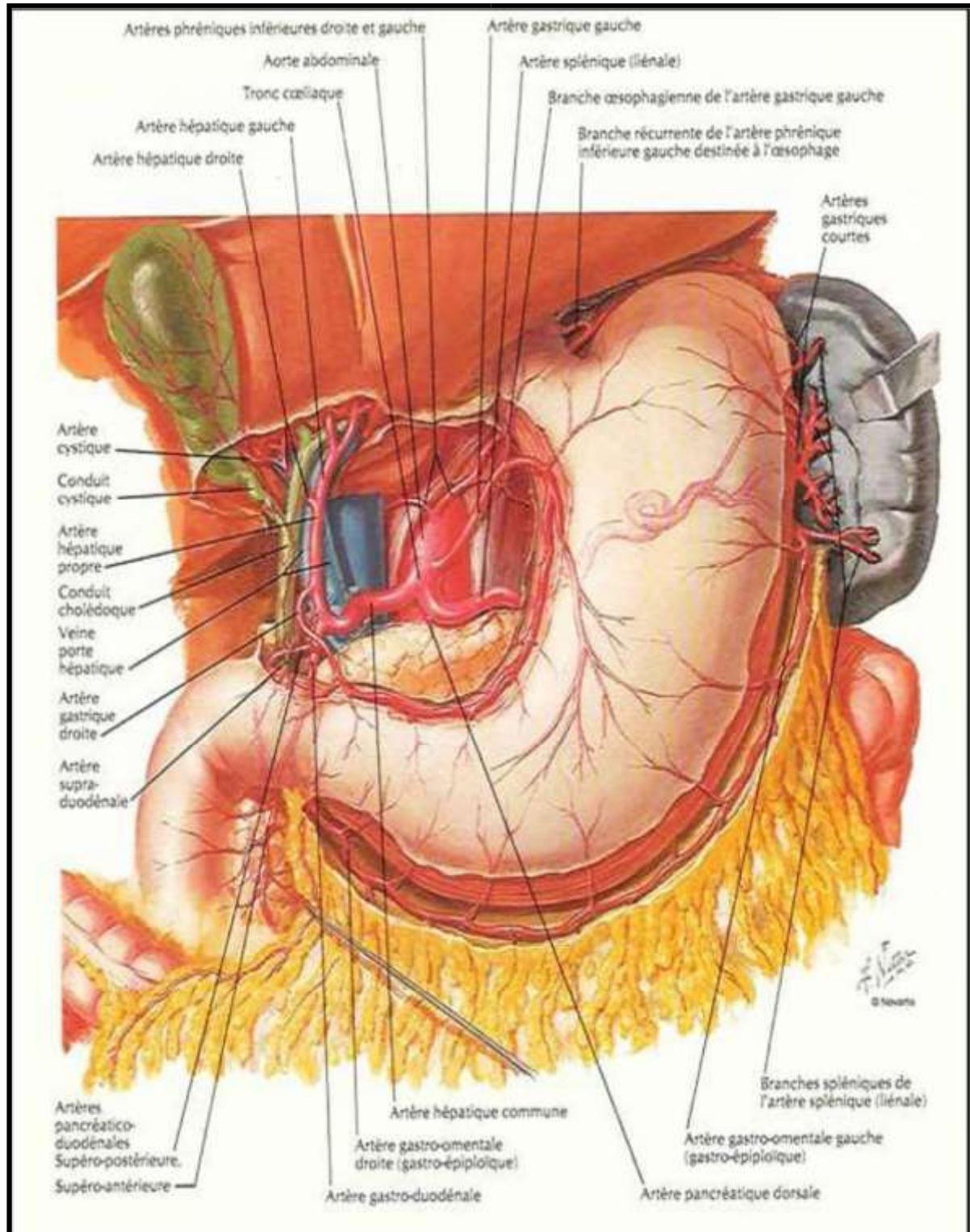


Figure 4 .La vascularisation artérielle de l'estomac [7]

## b. Les veines

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 gastro-épiplœique droit rejoint la veine colique supérieure droite pour former le tronc veineux gastro-colique et se jeter dans la veine mésentérique supérieure avant son abouchement à la veine porte. Le réseau veineux gastrique gauche rejoint la veine splénique après son passage dans le ligament gastro-splénique où il est satellite du réseau artériel.

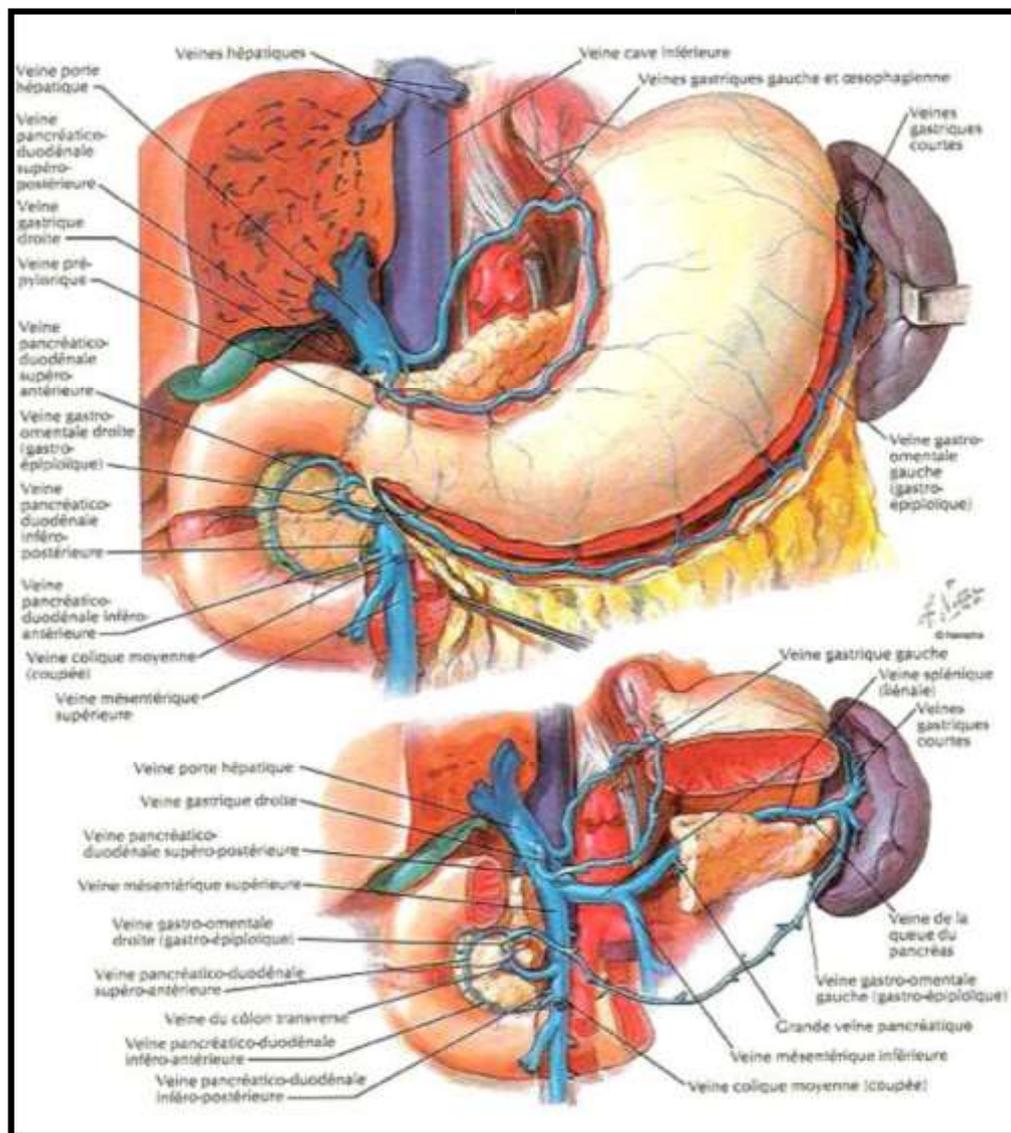
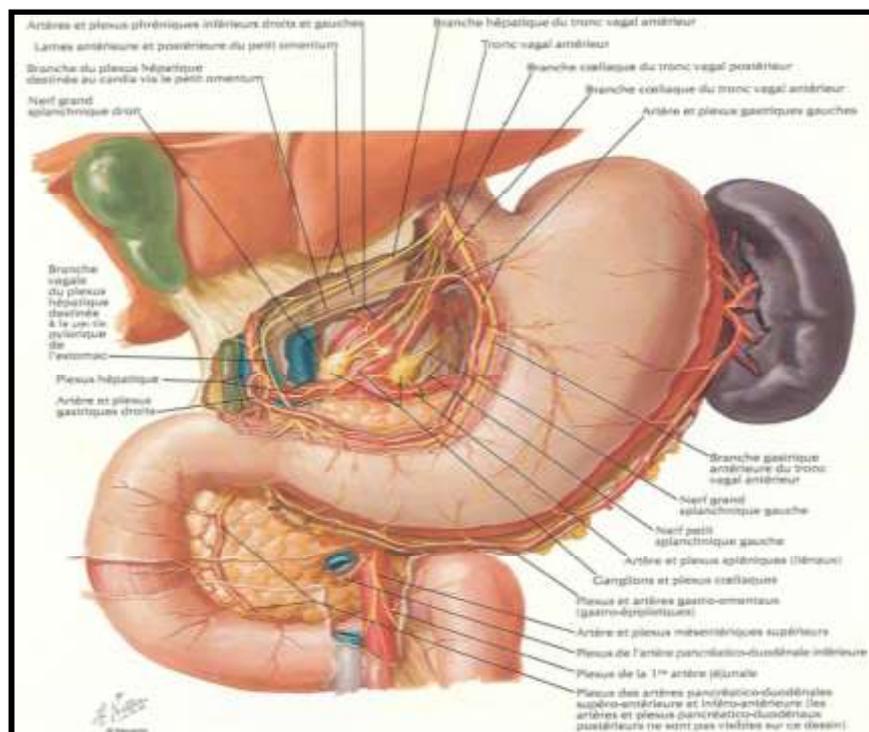


Figure 5 . La vascularisation veineuse de l'estomac [7]

#### 1.4. L'innervation de l'estomac

Les nerfs de l'estomac proviennent du pneumogastrique et du grand sympathique et sont groupés en trois pédicules :

- Le pédicule de la petite courbure formé par les rameaux gastriques des pneumogastriques, anastomosés avec des filets sympathiques du plexus nerveux de la coronaire stomachique ; les rameaux du pneumogastrique gauche vont à la face antérieure de l'estomac ; ceux du pneumogastrique droit vont à la face postérieure de l'estomac ; ces rameaux restent indépendants et ont chacun un Territoire distinct.
- Le pédicule duodéno-pylorique formé de quelques filets récurrents du plexus hépatique qui innervent le pylore.
- Le pédicule sous-pylorique gastro-épiploïque émane du plexus hépatique et accompagne l'artère gastro-épiploïque droite.

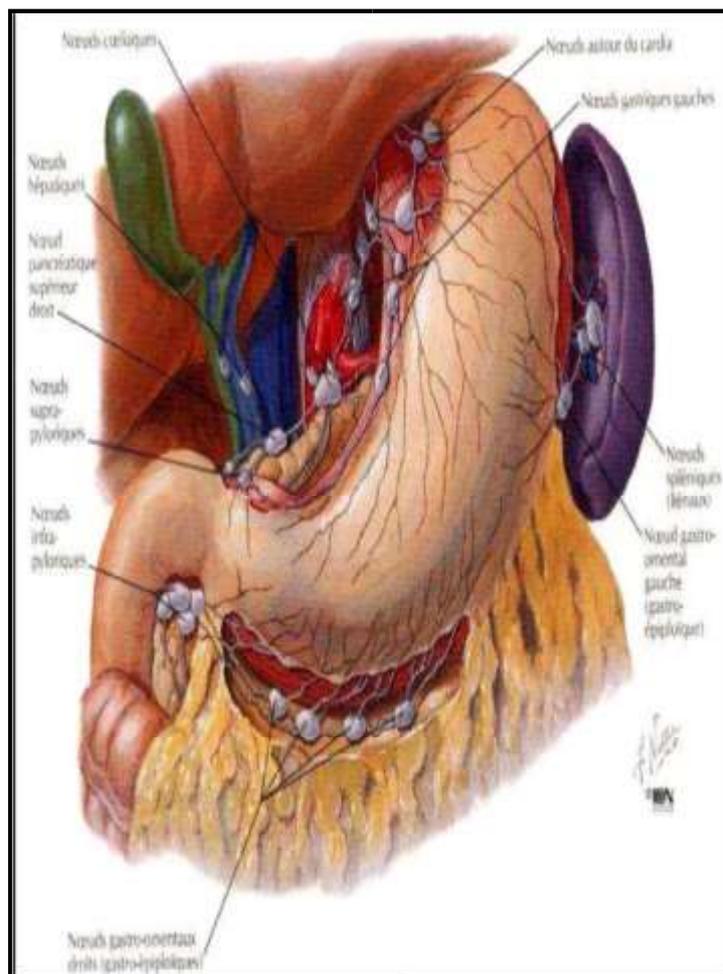


*Figure 6 . Innervation de l'estomac [7]*

### 1.5. Le drainage lymphatique de l'estomac

Issus du réseau muqueux, ils se jettent dans le réseau sous-muqueux, puis se drainent dans le réseau sous séreux, dont les collecteurs rejoignent trois chaînes ganglionnaires :

- Chaîne de la coronaire stomachique, draine les lymphatiques des deux tiers médiaux de la portion verticale et le segment adjacent de la portion horizontale.
- Chaîne de l'artère splénique, draine le tiers latéral de la portion verticale jusqu'à la partie moyenne de la grande courbure en bas.
- Chaîne de l'artère hépatique, draine les lymphatiques de la portion pylorique de l'estomac.



*Figure 7 . Drainage lymphatique de l'estomac [7]*

## 2. Rappel Histologique

### 2.1. Organisation et localisation du tissu lymphoïde :

Le tissu lymphoïde est le lieu de différenciation et de maturation des cellules des différentes lignées lymphocytaires. Il est composé de lymphocytes T et de lymphocytes B situés dans des zones propres (zone thym dépendantes et zone B-dépendantes) et de cellules qui permettent la réponse immunitaire: cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques, macrophages,), plasmocytes.

Ce tissu lymphoïde constitue :

➤ **Les organes lymphoïdes centraux ou primaires**

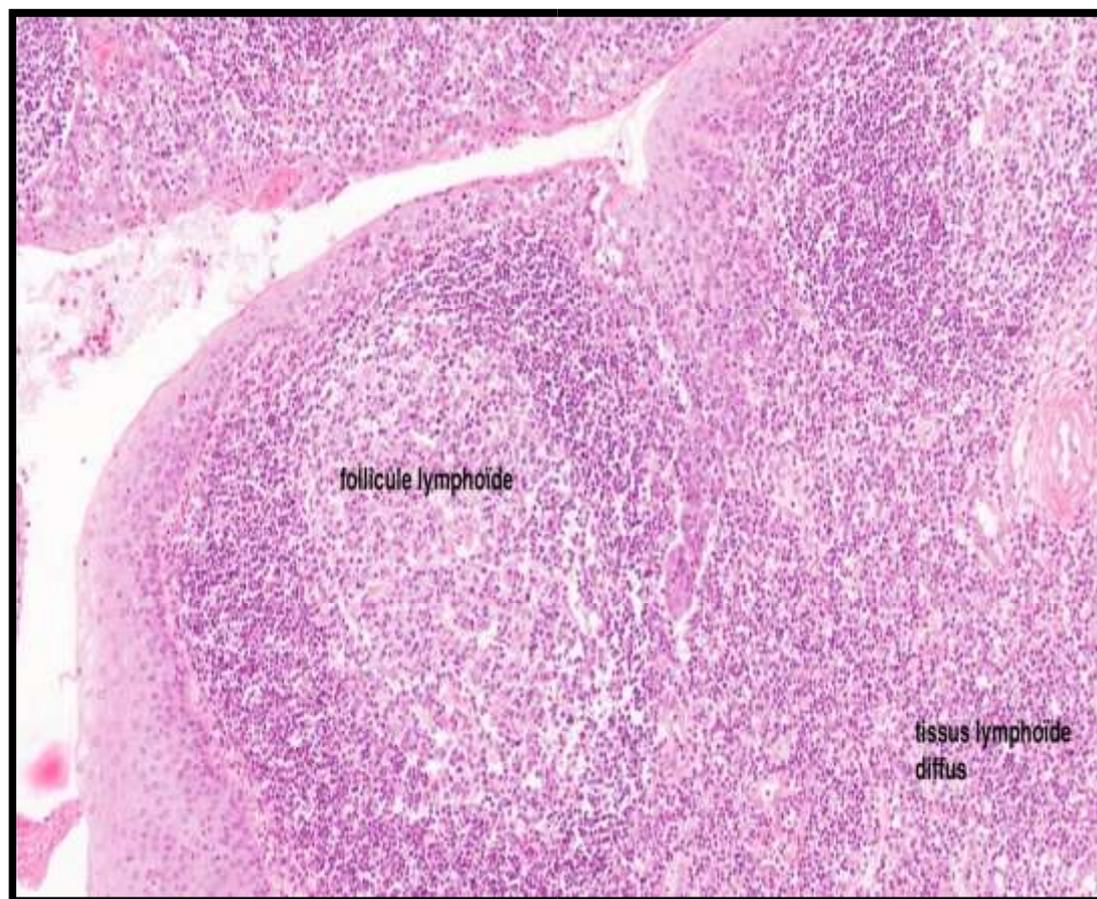
- Le thymus
- La moelle osseuse

➤ **Les organes lymphoïdes périphériques ou secondaires**

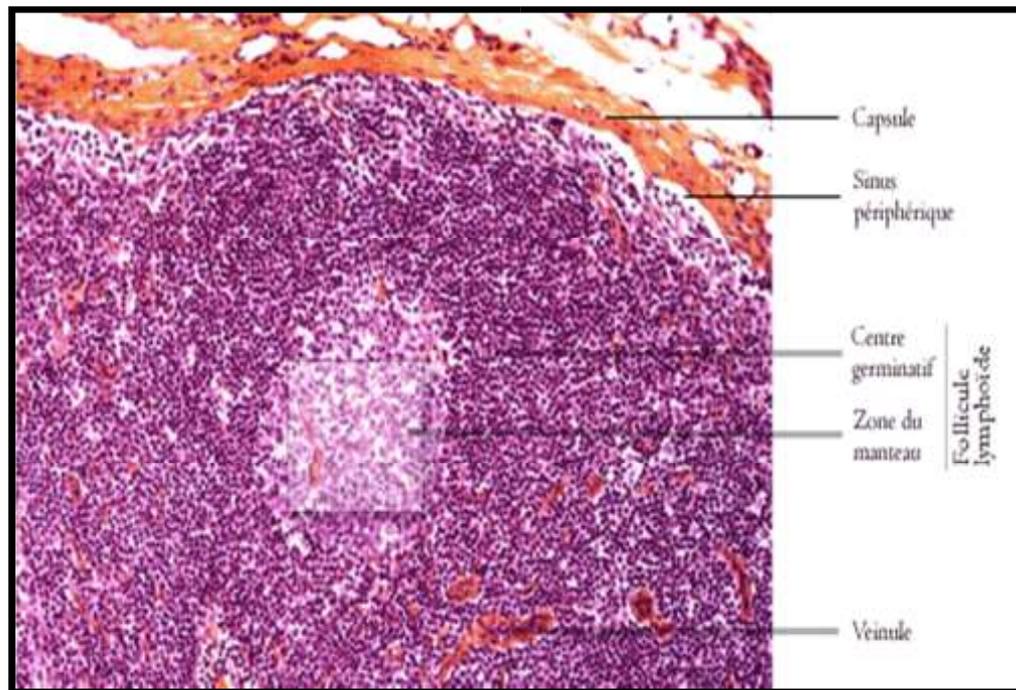
- Les ganglions lymphatiques
- La rate
- Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses dont GALT, BALT et d'autres formations lymphoïdes tissulaires.
- Le tissu lymphoïde, qui est la base du système immunitaire de l'organisme s'organise en tissu lymphoïde diffus et folliculaire.

**Le tissu lymphoïde diffus** : se sont des masses de tissu lymphoïde qui ne sont pas enveloppées d'une capsule. On le trouve dans le chorion (le tissu conjonctif) des muqueuses du tube digestif, des voies respiratoires et uro-génitales. On en trouve également un peu dans la plupart des organes du corps.

**Les follicules lymphatiques** : sont des masses ovales de tissu lymphoïde. Bien qu'ils soient dépourvus de capsule, la majorité des follicules lymphatiques sont petits et isolés. On retrouve de tels follicules partout dans le chorion des muqueuses des voies gastrointestinales, respiratoires et uro-génitales. Dans certaines parties particulières du corps, ces follicules se regroupent afin de former de volumineux agrégats. Parmi ceux-ci, mentionnons les amygdales de la région pharyngienne et les follicules lymphatiques agrégés (plaques de Peyer) situés dans l'iléon de l'intestin grêle et dans l'appendice.



*Figure 8 . Organisation du tissu lymphoïde [9]*



*Figure 9 . Aspect du follicule lymphoïde[9]*

## 2.2. Les lymphocytes

Le système immunitaire est classiquement divisé en deux branches, à savoir l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité à médiation humorale, correspondant aux deux types de lymphocytes respectivement T et B identifiés grâce aux premières recherches en immunologie.

### a. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B dérivent de précurseurs de la moelle osseuse, mais subissent également une maturation dans la moelle. Les lymphocytes B se caractérisent par leur capacité de synthétiser des anticorps, glycoprotéines qui se lient à des antigènes spécifiques. Ces glycoprotéines, aussi appelées immunoglobulines. Dans certains cas, les immunoglobulines sont sécrétées et circulent dans le sang. Dans d'autres situations, elles restent fixées à la surface des lymphocytes B, où elles se comportent comme des récepteurs pour les antigènes, Une fois activée, la cellule B se divise par mitoses successives pour

produire un clone de cellules, les plasmocytes, capables de synthétiser des immunoglobulines de même spécificité antigénique.

### **b. Les lymphocytes T**

Les lymphocytes T immunologiquement immatures migrent de la moelle osseuse vers le thymus, où ils deviennent des lymphocytes T matures (thymodépendants). Les cellules T immatures prolifèrent dans le thymus, où elles acquièrent différents marqueurs de surface pour devenir des lymphocytes matures quoique «naïfs», n'ayant eu encore aucun contact avec un antigène.

C'est à ce stade de développement que les lymphocytes T capables de réagir avec des constituants normaux de l'organisme (autoantigènes) sont soit détruits, soit réprimés, aboutissant à la tolérance du soi. Des clones de cellules T matures peuplent ensuite les tissus lymphoïdes périphériques (ganglions, tissus lymphoïdes associés aux muqueuses et à la rate) ; de là, elles continuent à circuler dans le courant sanguin, à la recherche permanente d'antigènes.

Lorsqu'ils rencontrent un antigène, les lymphocytes T le détruisent soit par cytotoxicité directe, soit indirectement par l'activation des lymphocytes B ou des macrophages.

Les lymphocytes T se répartissent en plusieurs sous-populations fonctionnelles :

- Cellules T auxiliaires ou T helper. Ces lymphocytes T « aident » les autres lymphocytes à réaliser leurs fonctions effectrices. La plupart portent le marqueur de surface CD4.
- Cellules T cytotoxiques. Ces lymphocytes tuent les cellules infectées par des virus et les cellules malignes. La plupart portent le marqueur de surface CD8.

### 2.3. Le tissu lymphoïde gastro-intestinal

Le tissu lymphoïde gastro-intestinal présente une organisation différente de celle rencontrée dans les ganglions ou la rate. Il appartient au groupe des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT). [10]

Le MALT comporte quatre compartiments :

- Les plaques de Peyer, prédominantes dans l'iléon et les follicules lymphoïdes isolés.
- L'infiltrat lympho-plasmocytaire de la lamina propria.
- Les lymphocytes T intra-épithéliaux (LIE)
- Les ganglions mésentériques.

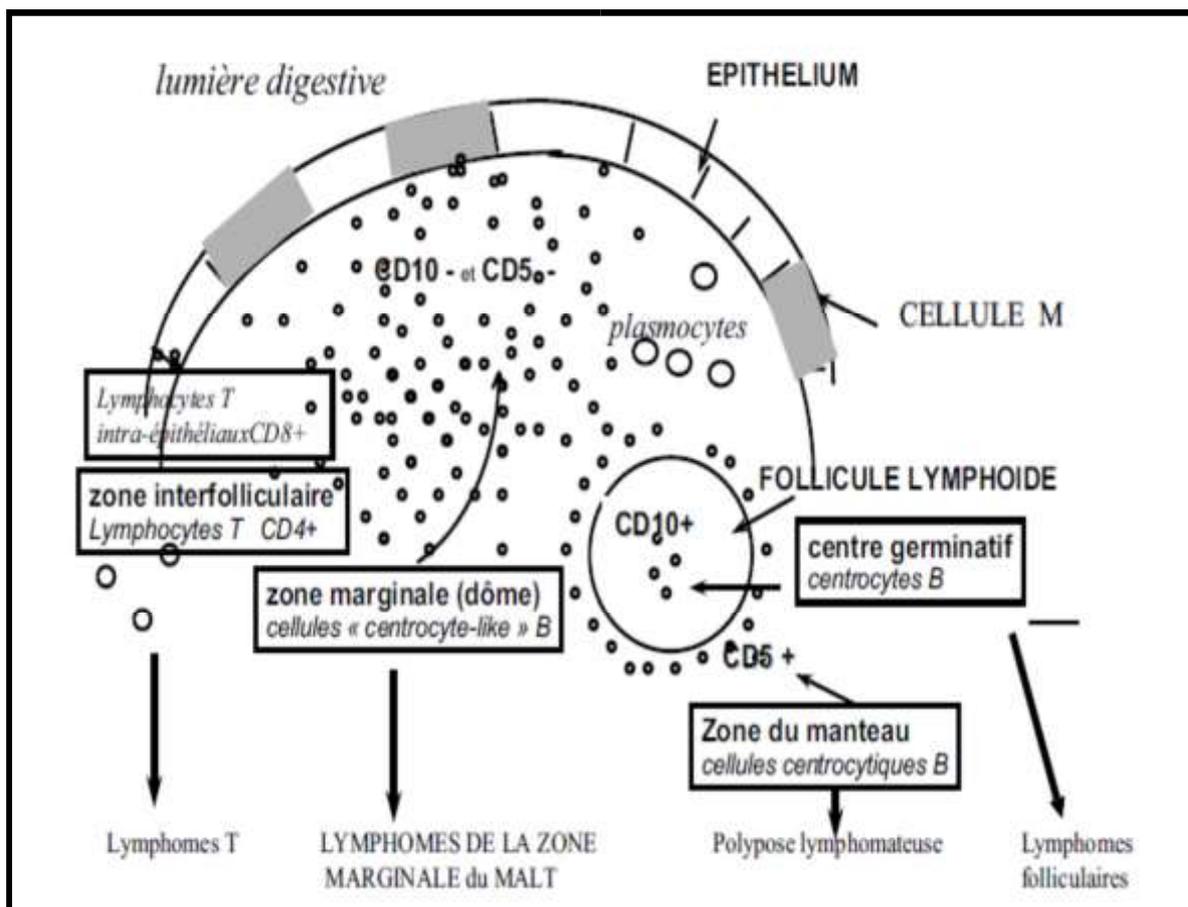


Figure 10 .tissu lymphoïde du tube digestif (MALT) [11]

## II. MATERIELS ET METHODES

### 1. Matériels d'études

Notre étude est rétrospective portant sur 11 cas de lymphomes gastriques primitifs diagnostiqués et confirmés histologiquement. Ces cas ont été colligés à l'hôpital militaire Molay Ismail de Meknès sur une période de 10 ans allant du janvier 2014 au décembre 2023.

#### ❖ Les critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre série tous les patients ayant :

- Pris en charge entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2023.
- Un diagnostic histologique et immuno- histochimique de certitude du LMNH.
- La localisation extra-ganglionnaire gastrique du lymphome.

#### ❖ Les critères d'exclusion

Nous avons exclu de notre série les patients ayant :

- La localisation extra-ganglionnaire intestinale et colique du lymphome.
- Les lymphomes intestinaux ou coliques à extension gastrique.

Autres tumeurs malignes gastriques

### 2. Méthodologies

Pour chaque patient inclus dans cette série, une fiche d'exploitation a été réalisée.

Les données recueillies des dossiers et des registres portaient sur :

- L'âge et le sexe

- Les antécédents et les signes révélateurs
- Les signes physiques
- Les résultats des examens biologiques et morphologiques :
  - ✓ Les données de l'endoscopie
  - ✓ L'étude histologique et immuno-histologique des biopsies
- Le bilan d'extension
- Le stade selon la classification d'Ann Arbor modifié
- L'attitude thérapeutique
- Les données évolutives et pronostiques

Le diagnostic du lymphome gastrique primitif a été basé sur les données de la fibroscopie, l'étude histologique et immuno-histochimique des prélèvements biopsiques.

L'extension a été déterminée grâce à un bilan comportant l'échographie abdominale, la TDM CTAP, BOM, examen ORL, colonoscopie avec biopsie. Les décisions thérapeutiques ont été prises lors du staff multidisciplinaire.

Les informations sont recueillies sous forme de tableau puis saisies et traitées sur un logiciel EXCEL.

### **3. Objectif de l'étude**

Le but de cette étude est de mettre en évidence la place du gastro-entérologue dans notre prise en charge des lymphomes malins gastriques primitifs.

### III. RESULTATS

#### 1. Etudes épidémiologiques

##### 1.1. Fréquence et le recrutement annuel

###### a. La fréquence

Entre janvier 2014 et décembre 2023, nous avons observé 11 cas à partir des dossiers des patients hospitalisés dans lesquels on a consulté leurs biopsies faites au moment de l'examen de leurs estomacs par la fibroscopie au sein de service d'hépatogastroentérologie à l'Hôpital militaire de Meknès (7 Hommes et 4 Femmes) des lymphomes malins gastriques primitifs traités à l'institut d'héματο-oncologie.

###### b. Le recrutement annuel

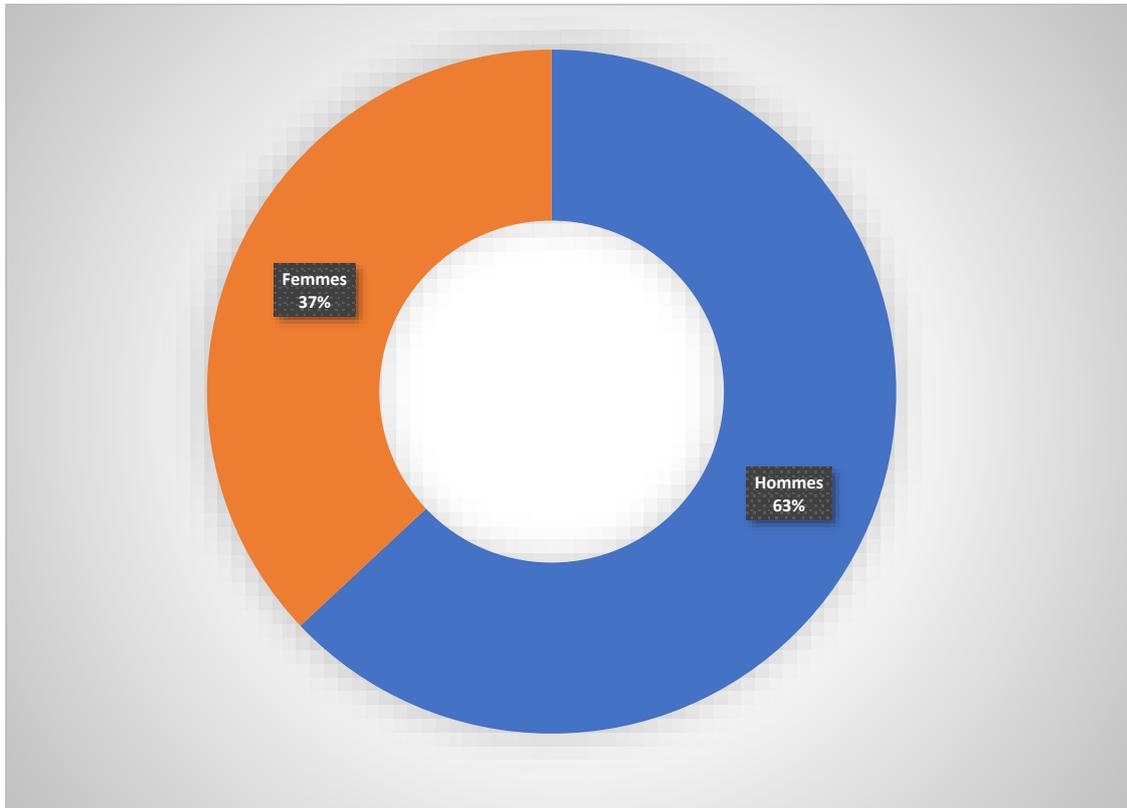
Onze patients étaient traités à l'institut national d'oncologie en 10 ans soit une moyenne de 1,1% malades par an. La répartition selon les années est rapportée dans le tableau 1.

**Tableau 1 : La répartition selon les années**

<u>Année</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage (%)</u>
2014	00	0%
2015	01	09,09%
2016	00	0%
2017	02	18,18%
2018	00	0%
2019	04	36,36%
2020	01	09,09%
2021	02	18,18%
2022	01	09,09%
2023	00	0%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>

## 1.2. La répartition selon le sexe

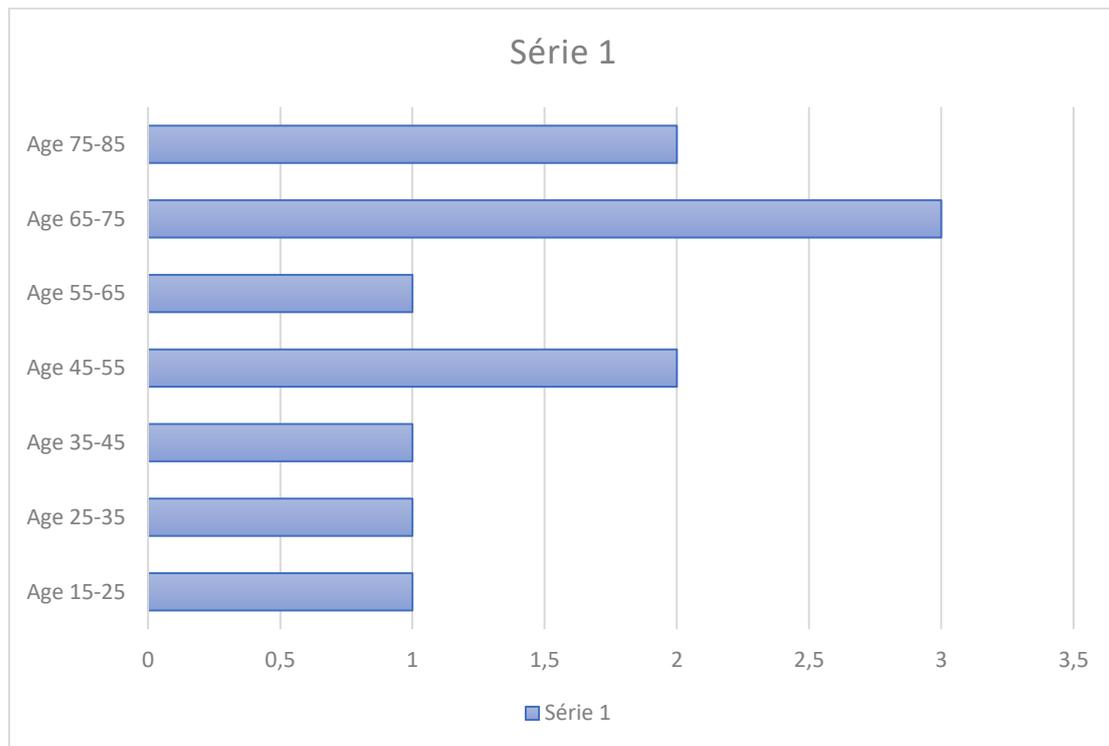
Notre série comporte 7 hommes et 4 femmes, soit respectivement des pourcentages de 63% et 37% avec un sexe ration 1,7. (Figure 11)



*Figure 11 .Répartition des malades selon le sexe*

### 1.3. La répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos malades est de 50 ans, avec des extrêmes allant de 22 à 78 ans. Les deux tiers de nos malades (67%) se situait dans la tranche d'âge comprise entre 55 et 75 ans. (Figure 12).



*Figure 12 . Répartition des malades selon l'Age*

### 1.4. Les antécédents

Les causes qui permettent de développer le lymphome gastrique sont méconnues mais il existe certains facteurs de risque qui peuvent favoriser de loin ou de près l'apparition du lymphome gastrique.

Dans les antécédents des patients de notre étude, on peut noter :

- 4 cas de tabagisme chronique dont 1 cas alcool-tabagique et cannabisme.
- 1 cas opéré pour ulcère gastro-duodéal.
- 1 cas d'antécédents familiaux tumoraux.

Par ailleurs, 5 cas n'ont aucun antécédent particulier qui peut être incriminé dans le développement du lymphome gastrique.

– Infection à l'*Helicobacter pylori* :

L'antécédent d'une infection à HP n'a pas pu être précisé chez nos patients. L'infection par l'HP chez nos malades n'a été détectée qu'au moment du diagnostic du lymphome gastrique lors de la fibroscopie oeso-gastro-duodénale avec étude histologique.

La recherche a été faite sur une pièce de biopsie chez 11 malades et a objectivé :

- La présence de l'HP sur 6 biopsies soit 54,54 %.
- L'absence de l'HP sur 5 biopsies soit 45,45 %.

## **2. Les données cliniques**

### **2.1. Délai de consultation**

L'ancienneté des symptômes ou délai de consultation varie dans notre étude entre 1 mois pour les consultations les plus précoces et 2 ans pour les consultations les plus tardives. Le délai moyen étant d'environ 6 mois.

### **2.2. Les symptômes révélateurs**

#### **❖ Epigastralgie**

Représentait le premier motif de consultation, retrouvée chez 9 malades soit 82% des cas.

#### **❖ Amaigrissement**

C'est le deuxième signe par ordre de fréquence. Observée chez 8 malades soit 73% des cas, la perte pondérale n'était pas chiffrée dans la majorité des cas.

**❖ Nausées et vomissements**

Ils occupaient la troisième place, retrouvés chez 5 malades soit 45,45 des cas, ces vomissements étaient souvent alimentaires postprandiaux.

**❖ Hémorragies digestives**

3 cas d'hémorragies digestives ont été rapportés dans notre série soit 27% des patients, à type de mélaena dans 1 cas, hématomèses dans 2 cas et l'association des deux a été observée chez 1 malade.

**2.3. Les signes associés****❖ Asthénie et anorexie**

Elles étaient observées chez 4 des malades soit 36,36%.

**❖ La fièvre**

Elle était présente chez 2 des malades soit 18,18%, cette fièvre était le plus souvent nocturne.

**❖ La sueur**

Elle était présente chez 1 cas soit 9%, elle était le plus souvent nocturne.

**❖ Dysphagie et RGO**

Ils étaient présents chez 1 malades soit 9%.

**❖ Trouble de transit**

2 malades (18%) ont présenté des troubles de transit, 1 cas à type de constipation et 1 cas à type de diarrhée.

**❖ Le syndrome de sténose pylorique**

Noté chez 1 patients soit 9%.

Le tableau suivant permet de récapituler les symptômes révélateurs dans leurs ordres de fréquence.

**Tableau 2 : Répartition des signes fonctionnelles**

<b>Signes cliniques</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Epigastralgie	9	81,8
Amaigrissement	8	72,7
Nausée et vomissement	5	45,4
Hémorragies digestives	3	27,2
Asthénie et anorexie	4	36,3
La fièvre	2	18,18
La sueur	1	9,09
Dysphagie et RGO	1	9,09
Trouble de transit	2	18,18
Syndrome de sténose pylorique	1	9,09

#### **2.4. Les signes physiques**

L'examen physique était normal chez 4 patients (36,3%), les autres malades ont présenté les signes cliniques suivants :

- Sensibilité épigastrique dans 6 cas (54,5%).
- Masse épigastrique dans 1 cas (9,09%).
- Ascite dans 1 cas (9,09%).
- ADPs périphériques dans 1 cas (9,09%).
- Ictère cutanéomuqueux dans 1 cas (9,09%).

**Tableau 3 : Répartition des signes physiques**

<b><u>Signes physiques</u></b>	<b><u>Nombre de cas</u></b>	<b><u>Pourcentage (%)</u></b>
Sensibilité épigastrique	6	54,5
Masse épigastrique	1	9,09
Ascite	1	9,09
ADPs périphériques	1	9,09
Ictère cutanéomuqueux	1	9,09

### **3. Les examens complémentaires**

#### **3.1. Bilan à visée diagnostique**

##### **a. Fibroscopie oeso gastro duodenale**

Elle constitue l'élément principal du diagnostic. Effectuée chez tous nos malades, elle a permis de visualiser la tumeur, préciser sa localisation, de décrire son aspect macroscopique, son étendue et de réaliser des biopsies.

##### **i. La localisation de la tumeur**

Dans notre série, le siège de prédilection tumorale est antral, noté chez 4 patients, les autres localisations sont représentées comme suites (Tableau 5).

**Tableau 4 : La localisation du lymphome gastrique à la FOGD**

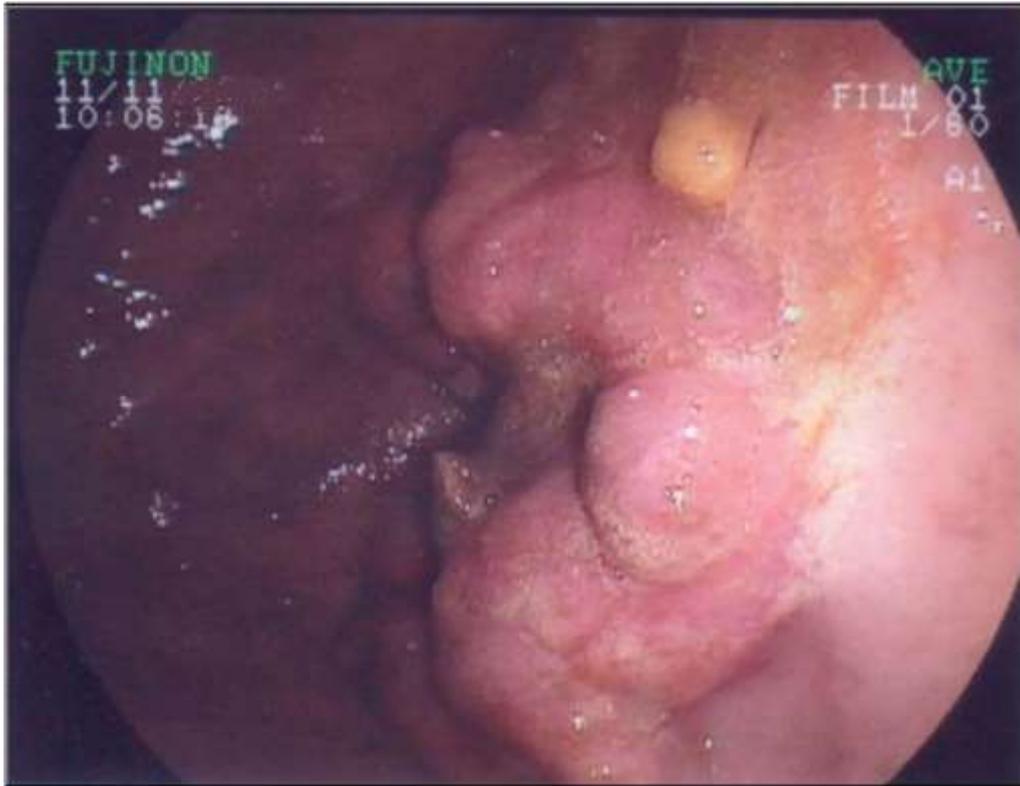
<u>La localisation tumorale</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>Pourcentage (%)</u>
Antrale	4	36,3
Antro-fundique	1	9,09
Fundique	2	18,1
Grande et petite courbure	1	9,09
Antro-pylorique	1	9,09
Diffus	1	9,09
Non précis	1	9,09
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100</b>

### ii. Aspects macroscopiques

Plusieurs aspects macroscopiques ont été mis en évidence avec prédominance des formes ulcéro-bourgeonnantes (tableau 6) (figure 13-14).

**Tableau 5 : Aspect macroscopique de la tumeur à la FOGD**

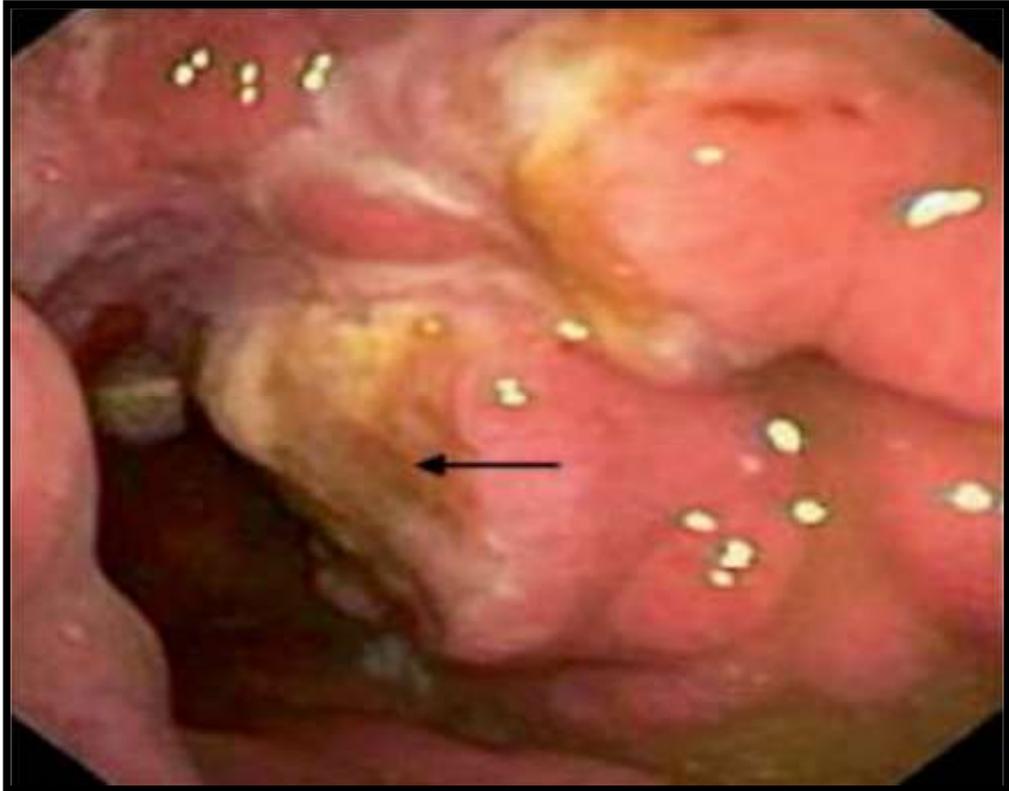
<u>Aspect endoscopique</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>Pourcentage (%)</u>
Ulcéro-bourgeonnant	4	36,3
Ulcéré	1	9,09
Bourgeonnant	2	18,1
Gros plis	1	9,09
Infiltré	1	9,09
Ulcéro-infiltrant	1	9,09
Non précis	1	9,09
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100</b>



*Figure 13 : Processus tumoral ulcéro-bourgeonnant en lobe d'oreille fragile et hémorragique au niveau de l'antra sténosant*



*Figure 14 . Processus ulcéro-bourgeonnant et infiltrant étendu de la petite courbure jusqu'au l'angulus évoquant un lymphome.*



*Figure 15 . Ulcérations centrales au niveau de l'antré*

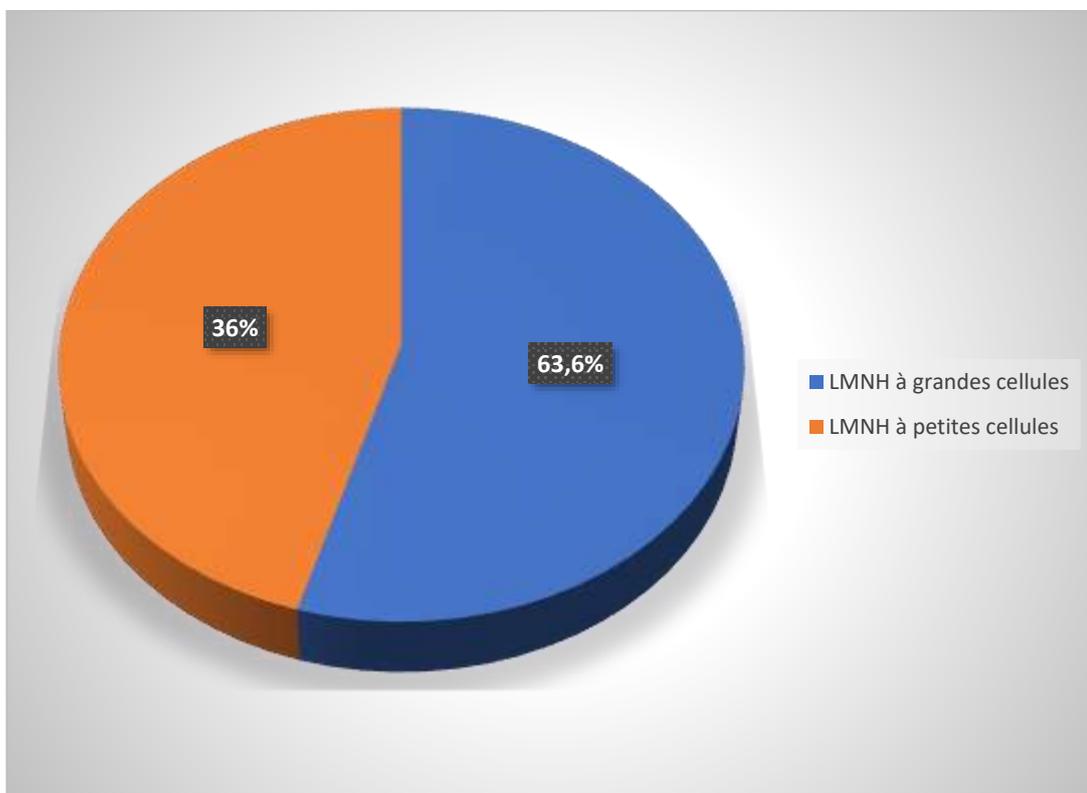


*Figure 16 . Plis gastriques remaniés infiltrés, ulcération blanchâtre centrale*

**b. Etude anatomopathologique des aspects macroscopiques**

Dans notre série, l'étude anatomopathologique est pratiquée chez tous nos malades sur des biopsies endoscopiques.

Cette étude a montré que dans 11 biopsies réalisées chez 11 patients, une prédominance nette du LMNH à grandes cellules de haut degré de malignité retrouvée chez 6 patients (63,6%), suivi du LMNH à petites cellules dans 5 cas (36,3%).



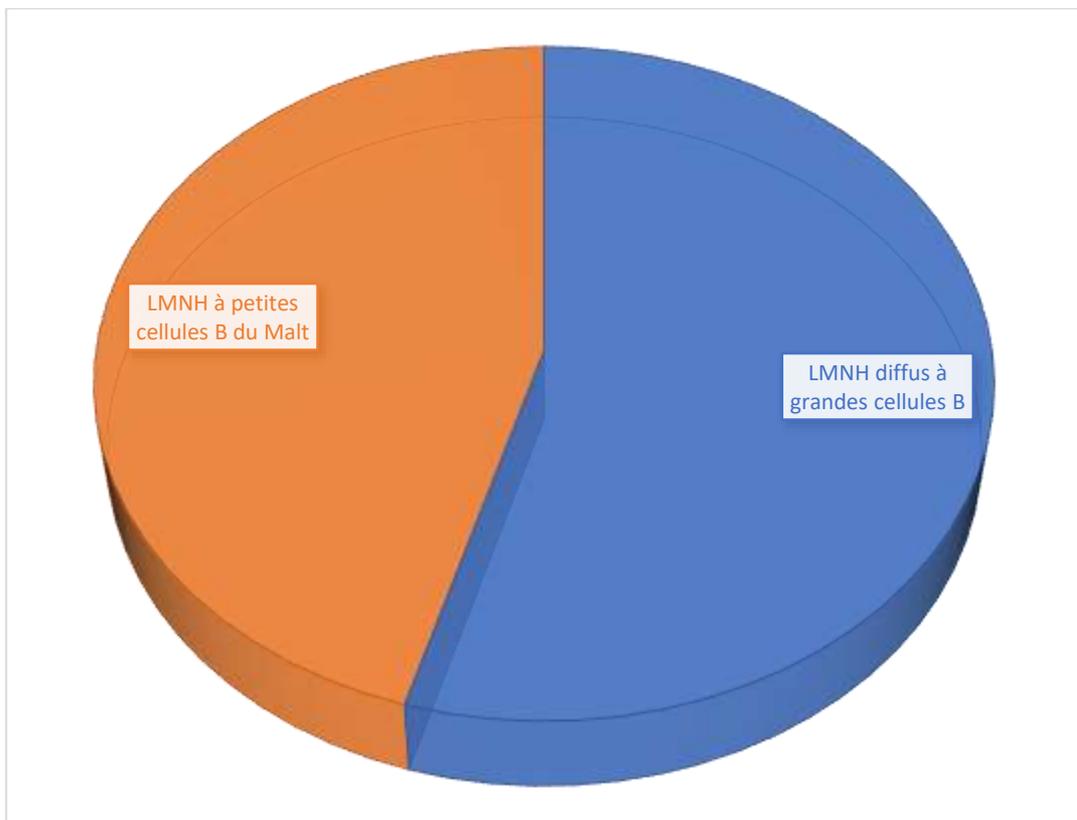
*Figure 17 .Résultats histologiques à la biopsie*

**c. L'étude immunohistochimique**

L'étude immunohistochimique est pratiquée chez tous nos malades en complément de l'étude histologique permettant d'objectiver le phénotype du lymphome malin gastrique.

Dans notre série, l'étude IHC a permis de mettre en évidence :

- Le LMNH de phénotype B est retrouvé chez tous les 11 cas (100%)  
dont :
  - LMNH à grandes cellules B rencontré dans 6 cas.
  - LMNH à petit cellules B de MALT dans 5 cas.
- Le LMNH de phénotype T n'a pas été retrouvé dans notre étude.



*Figure 18 . Les sous types des LMNH de phénotype B*

### 3.2. Bilan à visée thérapeutique

#### a. Bilan d'extension

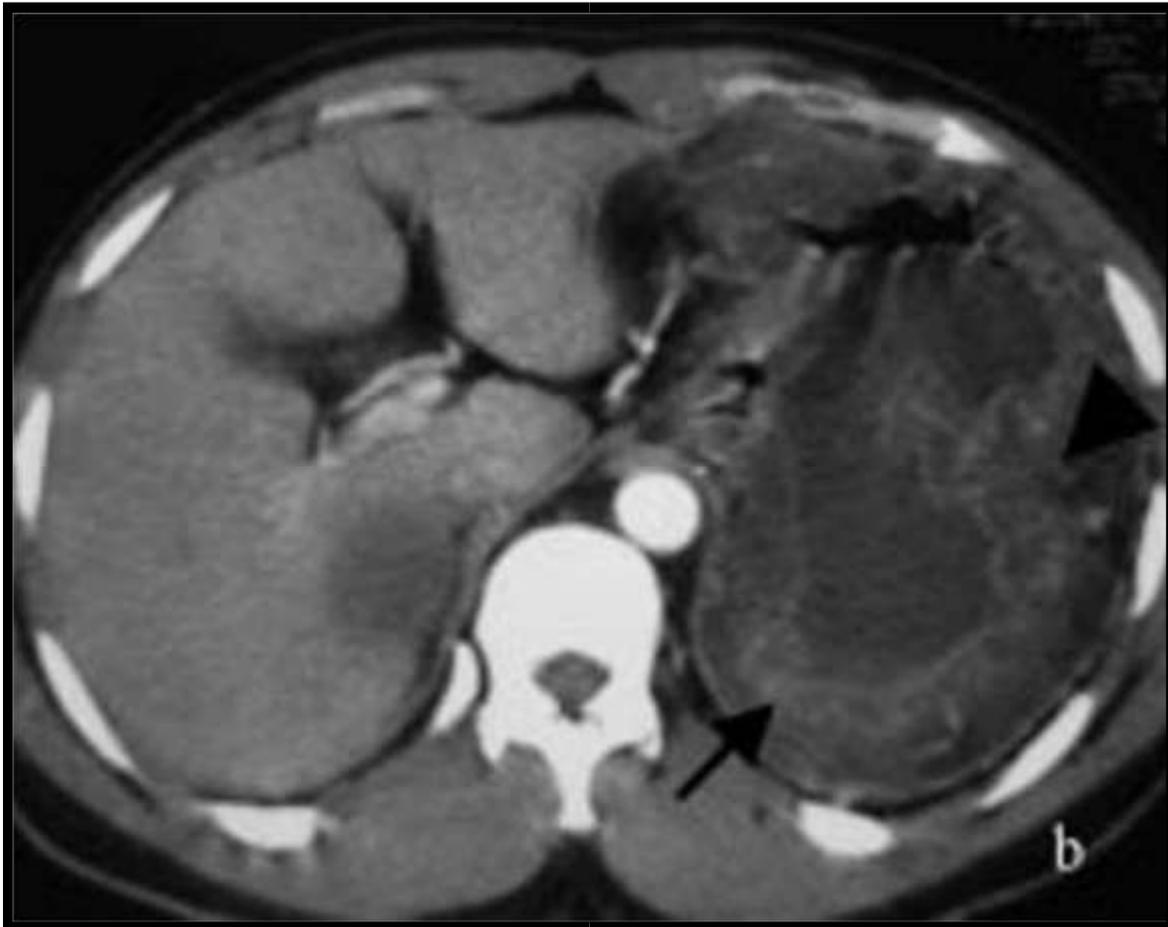
Après avoir posé le diagnostic de LNHG par l'examen anatomopathologique, on complète par un bilan d'extension, afin d'évaluer l'extension locorégionale ou à distance de la tumeur.

#### i. Tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne

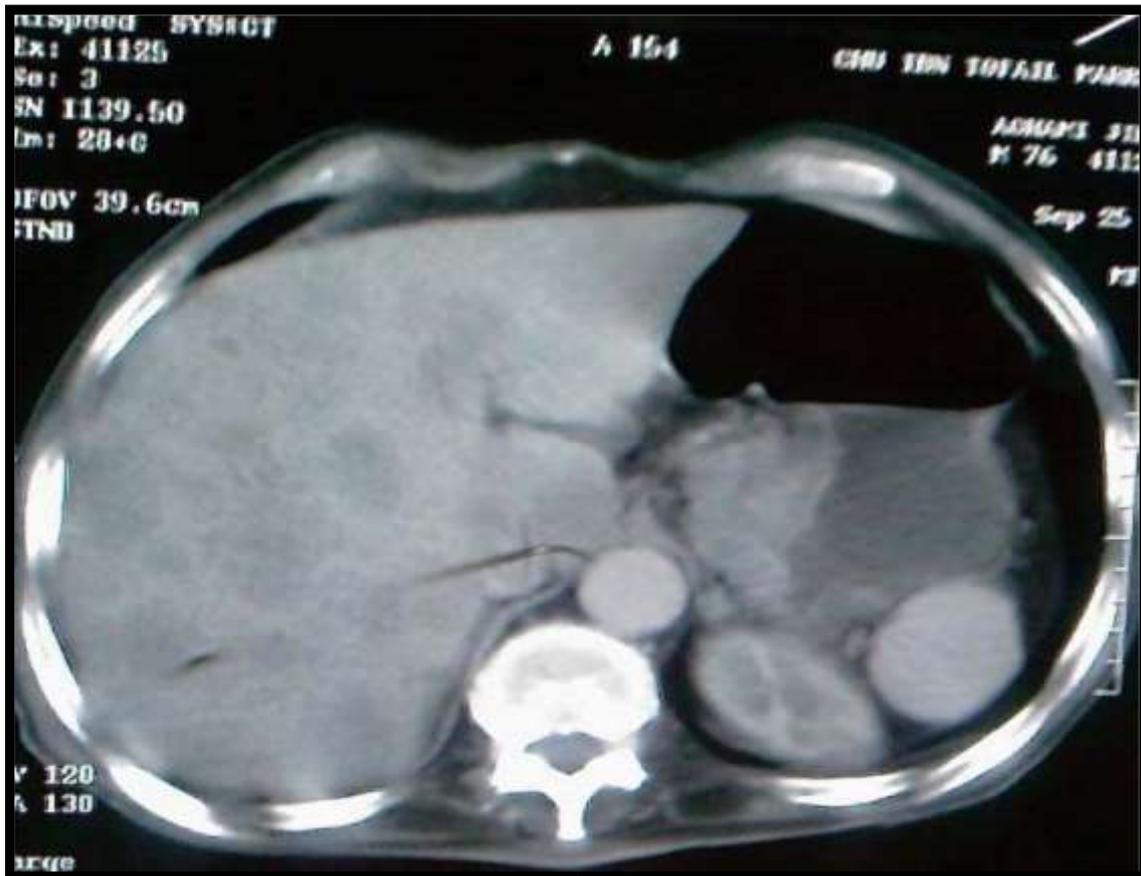
Cet examen est essentiel. Il informe sur l'extension de la maladie avec précision. Il avait été pratiqué chez 10 patients (90,90%) et il avait objectivé les signes suivants (Tableau 8).

**Tableau 6 : Renseignement rapportés par la TDM**

<u>Résultat de la TDM</u>		<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage (%)</u>
Epaissement pariétal gastrique		7	63,6%
ADPs profondes		4	36,3%
Infiltration de la graisse de voisinage		2	18,1%
Processus tumoral gastrique		3	27,2%
Carcinose péritonéale		1	9%
Métastases	Hépatique	2	18,1%



*Figure 19 . coupe scanographique montrant un épaissement pariétal circonférentiel de plus de 2 cm avec infiltration de la graisse péri-gastrique (tête de la flèche)*



*Figure 20 . image scannographique montrant un processus tumoral de la petite courbure avec infiltration de la graisse de voisinage, adénopathies de la petite courbure et métastases hépatiques*

## ii. Echographie abdominale

Elle était pratiquée chez 2 patients (18%) et elle avait permis de mettre en évidence des signes d'extension locorégionale dans les 2 cas.

## iii. La biopsie ostéo-médullaire (BOM)

La BOM permet, par l'examen histologique de la moelle hématopoïétique, de rechercher un éventuel envahissement lymphomateux. Elle a été réalisée chez 6 malades (54%), dont 2 cas ayant une infiltration lymphomateuse, par ailleurs dans 4 cas, la BOM a été normale.

**iv. La colonoscopie**

Cet examen est réalisé chez 6 patients (54%), il avait montré 1 cas de polype pédiculé et 1 cas d'adénome tubuleux en dysplasie sévère.

**v. Examen OrL**

Il n'est pas systématique, on le fait devant des signes d'appel :

Cet examen est pratiqué chez 3 patients (27%), il n'a pas mis aucune anomalie dans la sphère ORL

**vi. Autres examens**

- La radiographie pulmonaire : réalisée chez 2 patients, dans les 2 cas a été sans particularité.

- La scintigraphie osseuse : pratiquée chez 1 patients, elle n'a pas révélé d'anomalie.

- L'écho-endoscopie : est faite chez 2 patients, elle a montré un épaississement diffus de la sous muqueuse antro-fundique dans le 1<sup>er</sup> cas et un lymphome gastrique avec ADPs plus des nodules péritonéaux dans le 2<sup>ème</sup> cas.

**b. Les examens biologiques et d'évaluation du terrain**

Les examens ont été réalisés chez 11 malades :

- ETT : pratiqué chez tous nos malades.

- NFS : réalisée chez tous nos malades dont 4 cas avaient une anémie.

- La VS : faite chez 7 malades, elle était élevée dans 3 cas.

- LDH : réalisé chez 7 patients, elle était augmentée dans 4 cas.

- Sérologie HIV : pratiquée chez 8 cas était négative.
- Sérologie HVC/HVB : 9 patients dont 1 cas avaient une sérologie HVC positive .
- Les marqueurs tumoraux : réalisés chez 1 patient.

### 3.3. La stadification pré thérapeutique

Nos patients étaient classés sur la base du bilan d'extension clinique et morphologique selon la classification d'Ann Arbor modifiée par Mushoff.

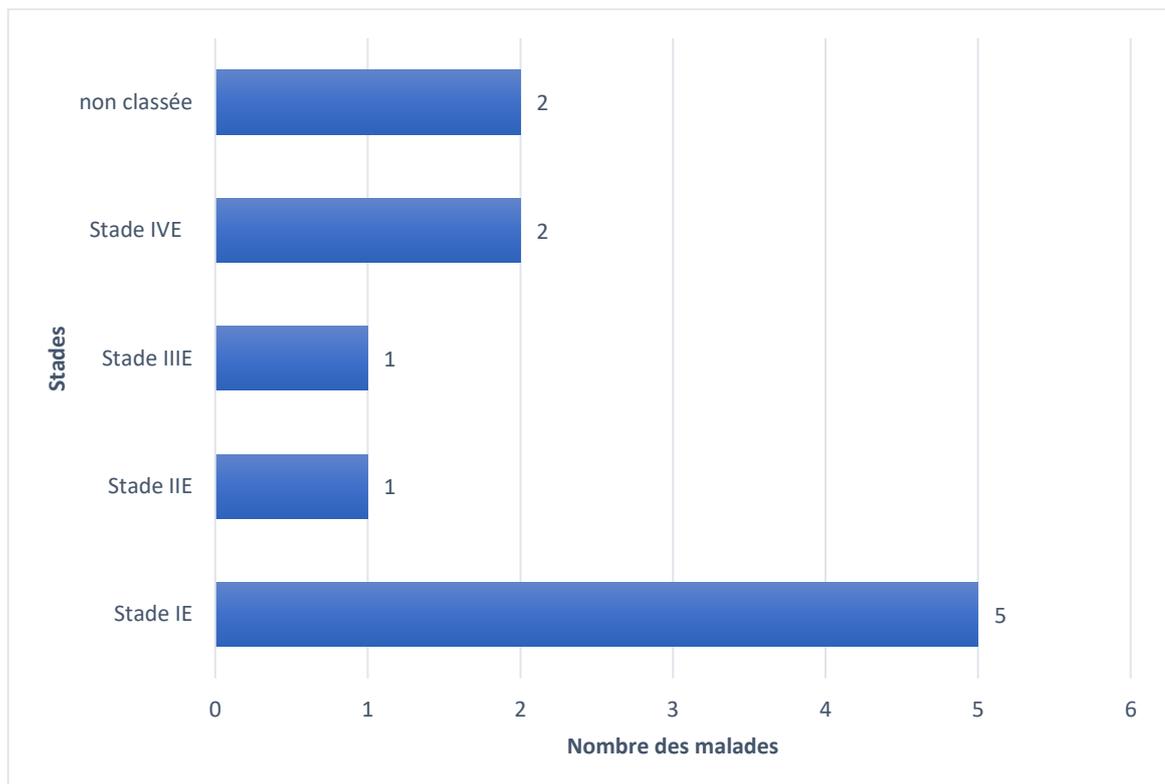
**Tableau 7 : la classification d'Ann Arbor modifiée par**

Stade IE	Atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif sans atteinte ganglionnaire
Stade IIE	Atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif et des ganglions régionaux sans atteinte extra-abdominale. Modification de Musshoff : stade IIIE= atteinte des seuls ganglions contigus stade IIE= 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 d'un ou plusieurs organes extra-ganglionnaires et/ou extra-abdominale avec ou sans atteinte ganglionnaire associée.

\*stade généralement non rencontré dans les lymphomes digestifs.

Dans notre série, nous avons classés les malades selon la classification d'Ann Arbor et nous avons trouvé :

- Un stade IE chez 5 malades (45,5%)
- Un stade IIE chez 1 malades (9%)
- Un stade IIIE chez 1 malades (9%)
- Un stade IVE chez 2 malades (18,1%)
- 2 malades non pas été classés.



*Figure 21 . La répartition en fonction du stade pronostic*

## 4. Le Traitement

### 4.1. Le but

Le traitement médical était administré chez 11 patients dont 3 malades était traités par un traitement éradicateur de HP seul, 8 patients était traités par l'association chimio-immunothérapie et le traitement éradicateur HP, 1 cas avait reçu des cures de chimiothérapie en association avec la radiothérapie et le traitement éradicateur HP et 1 cas avait bénéficié d'une gastrectomie avec curage ganglionnaire et 1 cas a bénéficié d'une gastro-entéro-anastomose et la jéjunostomie d'alimentation.

## 4.2. Les moyens thérapeutiques

### a. Le traitement éradicateur de l'HP

Le traitement de référence est la thérapie séquentielle pdt 10 jours :

- IPP 20 mg x 2 /j
  - Amoxicilline 1g x2/j
- ( pdt 5 jours )

Puis :

- IPP 20mg x 2/j
  - Métronidazole 500mgx2/j
  - clarithromycine 500mgx2/j
- ( pdt 5 jours )

En cas d'échec du traitement de 1<sup>ère</sup> intention, le recours vers la trithérapie ou la quadrithérapie avec lpp x 2 + PYLERA pendant 7 à 14 jours.

### b. Chimiothérapie

Elle est réservée pour les lymphomes diffus à grandes cellules B et le lymphome du MALT disséminé.

Le protocole utilisé est CHOP :

- C : cyclophosphamide (Endoxan) : 750 mg/m<sup>2</sup> à J1.
- H : hydroxyadriamycine (Adriblastine) : 50 mg/m<sup>2</sup> à J1.
- O : oncovin (Vincristine) : 1 mg/m<sup>2</sup> à J1.
- P : prednisone (Cortancyl) : 40 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5.

### c. Rituximab (Mabthera)

C'est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule de surface CD20, utilisé en association avec la chimiothérapie CHOP.

#### **d. La Radiothérapie**

La radiothérapie est un traitement efficace et bien toléré, elle n'est pas utilisée seule, le plus souvent en association avec la chimiothérapie, la dose recommandée est de 30–30,6 Gy à raison de cinq fractions de 1,8–2 Gy par semaine.

#### **e. Le traitement chirurgical**

Le traitement chirurgical est surtout indiqué lors des complications comme hémorragie digestive, perforation et sténose pylorique...

##### **❖ Chirurgie d'exérèse :**

Les deux types de gastrectomies réalisés sont la gastrectomie totale et la gastrectomie partielle avec curage ganglionnaire.

##### **❖ Dérivations digestives :**

Les dérivations réalisées sont la gastro-entéro-anastomose et la jéjunostomie d'alimentation.

#### **4.3. Le Résultat**

Les décisions thérapeutiques ont été prises dans un staff multidisciplinaire faisant intervenir les gastro-entérologues, les anatomo-pathologistes, les radiologues, les chirurgiens viscéralistes et les oncologues. Elles ont été en fonction du type histologique, de l'extension locorégionale et à distance et de l'état général du patient.

Dans notre série, 11 malades ont reçu le traitement, par ailleurs 1 patient a été perdu de vue (PDV) sans que le traitement ne puisse être mis en place après son début.

11 patients ont été traités par le traitement éradicateur de l'HP, dont 3 patients l'ont reçu exclusivement.

- L'association poly-chimiothérapie à base de CHOP et immunothérapie (Rituximab) a été utilisée chez 8 patients. Le nombre de cures réalisés a été en moyenne de 5 cures avec des extrêmes de 1 et 8 cures.
- La radiothérapie a été utilisée chez 1 cas. Aucun malade n'a été traité par la radiothérapie externe seule. Dans tous les cas la radiothérapie externe a été précédée par l'association poly-chimiothérapie et rituximab.
- La chirurgie exclusive n'a pas été réalisée chez aucun cas et en association avec R-CHOP chez 1 cas dont il a bénéficié d'une gastroentéro anastomose, et une jéjunostomie d'alimentation.

#### **4.4. L'évolution**

- ❖ **Pour les patients qui ont reçu le traitement anti-Hp exclusif, l'évolution a été marqué par :**
  - 1 réponse complète, c'était un lymphome de Malt stade IE.
  - 1 stabilité lésionnelle, c'était un lymphome de Malt stade IE.
  - 1 stabilité lésionnelle, c'était un lymphome de Malt stade IIE.
- ❖ **Pour les patients qui ont été traités par la poly-chimiothérapie avec Rituximab, l'évolution après le traitement était dans :**
  - 3 malades en réponses complètes, dont les 3 cas avaient un lymphome diffus à grandes cellules B.
  - 2 malades en stabilités lésionnelles, dont les 2 cas avaient un lymphome de type MALT.

- 
- 1 patients a été perdu de vue avant la fin du traitement.
  - 2 malades, leurs états ont été aggravé par la progression de la maladie après le traitement :
    - ✓ 1 cas ayant une progression de la maladie par l'apparition d'une énorme masse fessière, il a bénéficié d'une chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> intention RICE puis il est perdu de vue.
    - ✓ 1 cas a résisté au traitement à base R-CHOP (6 cures), il a bénéficié d'une chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> intention à base R-ESHAP.
  - ❖ **Pour les patients qui ont reçu la radiothérapie en association avec R-CHOP et ttt anti HP :**
    - 1 cas de lymphome du Malt stade IIIE était en stabilité lésionnelle.
  - ❖ **Pour les patients qui ont bénéficié d'une résection chirurgicale,** l'évolution est marquée par une rémission complète :
    - 1er cas avait comme diagnostic un lymphome diffus à grandes cellules B, il a bénéficié d'un traitement éradicateur HP et une gastrectomie avec curage ganglionnaire D1 suivi de 6 cures de R-CHOP.
    - 2<sup>ème</sup> cas avait comme diagnostic un lymphome gastrique du Malt, il a reçu d'un traitement éradicateur HP, un bilan de contrôle réalisé montre la persistance du lymphome, puis le patient a bénéficié d'une gastrectomie partielle avec curage ganglionnaire.

## IV. DISCUSSION

### 1. L'épidémiologie

#### 1.1. La fréquence

Les localisations digestives représentent 12,5% de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens et sont les plus fréquents des formes extra ganglionnaires (36%). Dans les pays occidentaux, la localisation gastrique est nettement prédominante. [13, 12]

Le lymphome gastrique (LG) demeure cependant une affection rare puisqu'il ne représente que 3% des tumeurs malignes de l'estomac.

Les données des registres de cancers de 14 pays ont rapporté une incidence de ces lymphomes de 0,21 pour 100 000 habitants. [13, 12]

Une étude épidémiologique en Allemagne a permis de détecter 94 cas pour une population totale de 3,5 millions d'habitants sur une période de 3 ans, et estimation de l'incidence de 0,7 à 0,8 pour 100 000. Cette incidence semble être comparable à celle des autres pays européens à l'exception de l'Angleterre où les taux sont plus bas (0,2 pour 100 000). [2]

Parmi les pays du Maghreb, en Tunisie, on estime l'incidence à 6,3 pour 100 000 pour les hommes et 3,8 pour 100 000 pour les femmes. [2]

Certaines études épidémiologiques ont montré que cette incidence augmentait de 3 à 5% par année. Toutefois, on peut se demander si cette augmentation est réelle ou le fait d'une meilleure performance diagnostique ou bien les deux. [13]

## **1.2. L'Age et le sexe**

La plupart des malades ont entre 50 et 70 ans au moment du diagnostic et il existe une prédominance masculine (2/1). [16, 13, 14]

Une étude a été réalisée au centre tunisien à propos de 153 cas, elle a montré que l'âge moyen était de 52 ans, avec des extrêmes de 17 et 84 ans et une prédominance masculine : 104 hommes (68%) et 49 femmes (32%). [15]

Une autre étude réalisée montre une prédominance masculine dans les LPGI avec un âge moyen de 57 ans. [4, 17]

Dans notre série, la prédominance du sexe masculin a été mise en évidence avec 7 hommes (63%) et 4 femmes (37%) soit un sexe ration de 1,7.

L'incidence du lymphome malin gastrique primitif augmente avec l'âge. Dans notre série, l'âge moyen au moment du diagnostic se situe à 50 ans avec des extrêmes allant de 22 à 78 ans.

## **1.3. Les facteurs favorisants**

L'étiologie des LG est inconnue, mais de nombreux facteurs prédisposants ont été incriminés. Des cas anecdotiques de formes familiales ont été décrits. Le virus C a été mis en cause dans une étude italienne mais son rôle n'a jamais été confirmé. [13]

Des anomalies moléculaires ont été identifiées dans les cellules tumorales des lymphomes gastriques. Leur signification est de mieux en mieux comprise, elles entraîneraient en fait un effet anti-apoptotique propre à une expansion maligne. [2]

Depuis la découverte de HP par Warren et Marshall en 1982, plusieurs études ont démontré une forte association entre l'infection à HP et le développement du cancer gastrique [11] et c'est à partir des résultats de vastes

études épidémiologiques castémoins qu'en 1994, l'International Agency for Research on Cancer (IARC) reconnaissait l'HP comme un carcinogène de l'estomac. [12]

**a. L'infestation à l'HP**

❖ **L'hélicobacter pylori : [18]**

L'H. Pylori est une bactérie pathogène colonisant l'estomac de l'Homme classée dans le groupe des Epsilon protéobactéries, bactérie à Gram négatif, de forme spiralée, mobile grâce à ses flagelles et micro-aérophile. De culture lente et exigeante, H. pylori n'a réussi à être cultivé pour la première fois qu'en 1982 par B. Marshall et R. Warren à partir d'une biopsie de l'antra gastrique.

L'association de l'infection à H. pylori avec le cancer gastrique, suspectée dès le début, fut démontrée par la suite et conduit le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) agence de l'OMS à classer H. pylori comme carcinogène de classe I (niveau maximal) en 1994 et désormais considérée comme la principale cause des cancers gastriques hors cardia.

L'infection est extrêmement répandue à travers le monde, avec néanmoins des disparités géographiques importantes dépendant du niveau de développement socioéconomique.

La contamination par H. pylori est essentiellement interhumaine et principalement intrafamiliale survenant au cours de la petite enfance, selon un mode principalement oro-oral dans les pays industrialisés mais également fécal-oral dans les pays en développement.

**❖ Conséquences de l'infection à *Helicobacter pylori* :**

Contrairement à l'intestin, la muqueuse gastrique ne contient pratiquement pas d'infiltration lymphoïde interstitielle [19]. Suite à l'infection par Hp, du tissu lymphoïde de type MALT comprenant des follicules et des complexes lymphoépithéliaux fait son apparition dans la muqueuse gastrique. [20]

L'infection chronique à Hp induit un état de stimulation immunologique qui provoque l'apparition de tissu lymphoïde au sein de la muqueuse gastrique. La plupart des patients Hp positifs développent un nombre variable de follicules lymphoïdes essentiellement dans l'antrum. L'infiltrat lymphoïde dense associé à la présence de follicules peut stimuler un lymphome de bas grade. [19]

La confusion est accentuée par la présence relativement fréquente, dans les gastrites Hp positives, de complexes lympho-épithéliaux considérés jusqu'à ce qu'il y a peu, comme pathognomonique de lymphome.

Selon Wotherspoon, le statut lymphoïde de la muqueuse gastrique peut être divisé en 5 stades [19]:

- **Le stade 0** : montre une muqueuse gastrique normale, siège de quelques rares plasmocytes disséminés dans la *lamina propria* en absence de follicules lymphoïdes.
- **Le stade 1** : correspond à une gastrite chronique active avec la présence de lymphocytes dans la *lamina propria* en absence de follicules lymphoïdes ou de complexes lympho-épithéliaux.

- ⤴ **Le stade 2** : est attribué une gastrite chronique active avec hyperplasie lymphoïde folliculaire en absence parfois de complexes lympho-épithéliaux.
- ⤴ **Le stade 3** : est caractérisé par un infiltrat lymphoïde suspect vraisemblablement réactionnel de la *lamina propria*. Des follicules lymphoïdes sont associés à de petits lymphocytes infiltrant diffusément le chorion et occasionnellement l'épithélium.
- ⤴ **Le stade 4** : la *lamina propria* est intensément infiltrée d'éléments lymphoïdes associés à des follicules lymphoïdes, ce stade est décrit comme suspect de lymphome.
- ⤴ **Le stade 5** : l'infiltrat dense de cellules de type para-centrocytaire détruit les glandes, il est associé à la présence de complexes lympho-épithéliaux. Ce stade correspond au diagnostic de lymphome.

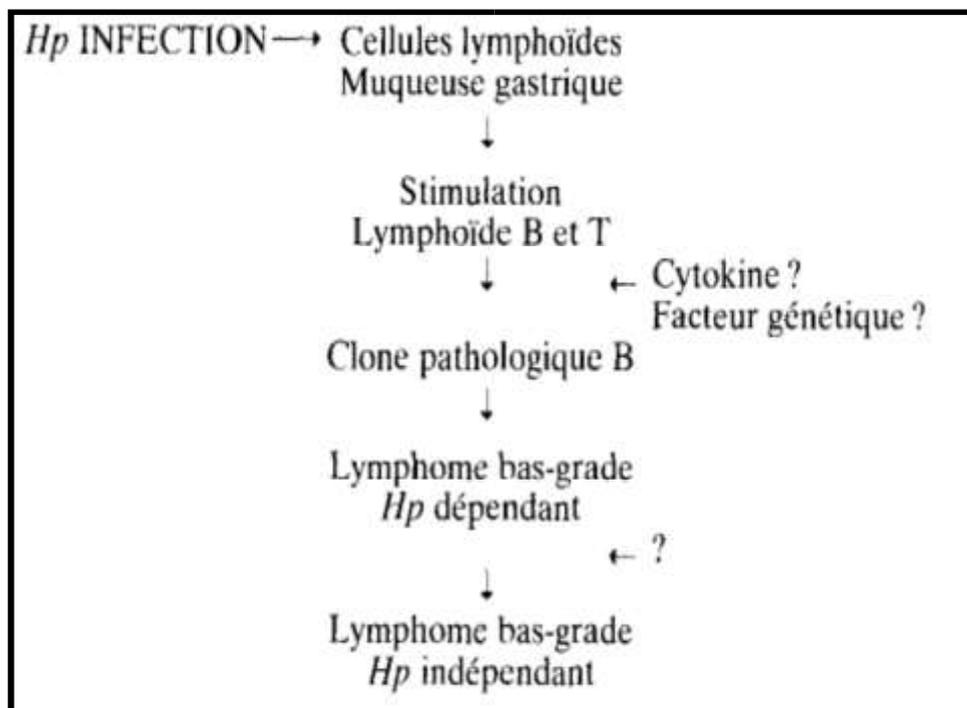


Figure 22 . Infection HP et lymphome gastrique Hypothèse pathogénique d'après ISAACON. [69]

❖ **Relation entre la causalité l'infection à H.pylori et le lymphome gastrique :**

Le rôle crucial de l'Helicobacter pylori dans le développement du tissu MALT gastrique conduit à envisager le rôle de cet organisme dans la genèse des lymphomes primitifs. [19]

Plusieurs arguments épidémiologiques et thérapeutiques viennent à l'appui de cette hypothèse [19]:

- La bactérie est détectée dans plus de 90% des cas de lymphomes gastriques du MALT. Pour Wotherspoon, 92% des estomacs lymphomateux sont porteurs d'Helicobacter pylori. Dans une étude japonaise, HP a été détectée dans 145 parmi 237 des patients ayant un lymphome gastrique (60%), Eidt et al ont publié une prévalence de 98% de gastrite à Helicobacter dans une importante série de pièces de gastrectomie pour le lymphome. Parsonnet et al, dans une étude épidémiologique basée sur la sérologie, ont démontré que les patients Hp+ avaient un risque accru de développer un lymphome gastrique.
- Une haute incidence de lymphomes gastriques a été décrite en Italie du nord où la fréquence d'infections à Hp est très élevée.
- La présence constante de follicules lymphoïdes dans les deux affections.
- L'existence de complexes lympho-épithéliaux dans un faible nombre de gastrites à hélicobacter.

- Des arguments thérapeutiques, qui seront développés par ailleurs, portent sur la curabilité des lymphomes par un traitement antibiotique dirigé contre *Helicobacter*.

Une étude cas-témoin nichée, réalisée à partir d'une cohorte incluant plusieurs centaines de milliers de patients ayant eu un prélèvement de sérum dans le cadre d'un bilan systémique plusieurs années auparavant, a montré que le risque relatif de développer dans les 15 ans un lymphome gastrique du MALT était augmenté d'un facteur 6 dans la population infectée par rapport à la population non infectée. [21]

Une étude récente réalisée à Oran a montré que la prévalence de l'infection à HP chez 35 malades ayant un lymphome gastrique était de 82,5%. [1]

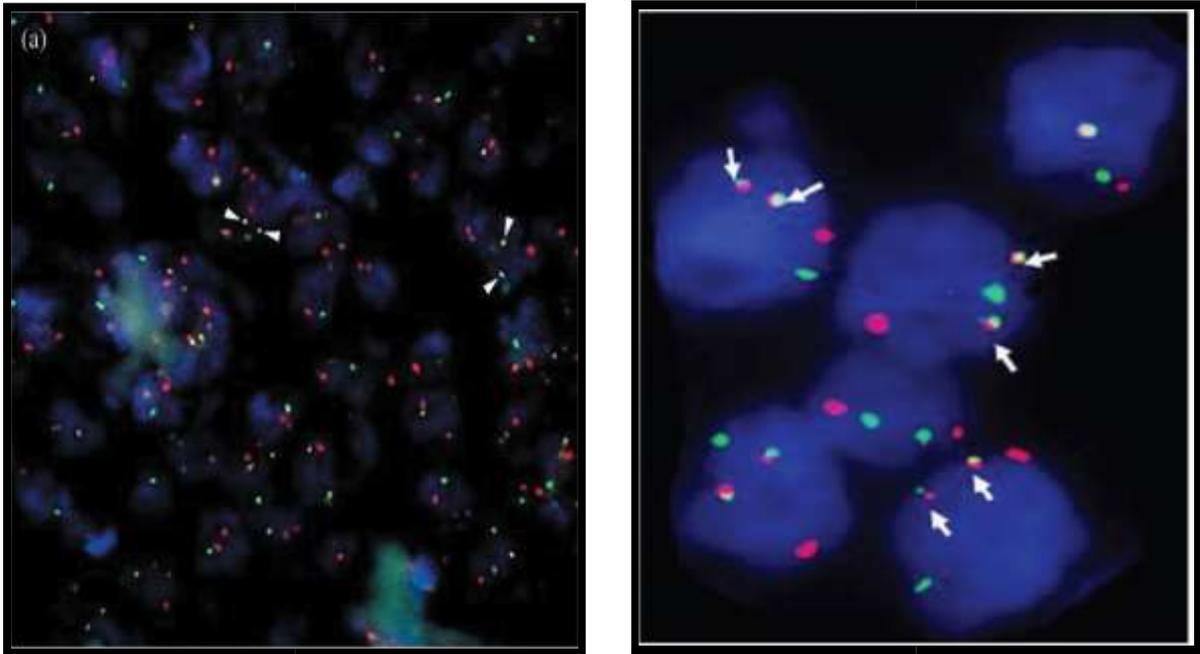
Dans notre étude, la recherche de l'H. Pylori n'a été faite que chez 39 malades et a objectivé la présence de l'HP sur 29 biopsies soit 74,35 %.

#### **b. Le facteur génétique**

Sur le plan cytogénétique, les altérations possibles sont multiples mais toutes affectent la même voie de signalisation, avec une activation constitutive de la voie NFjB. Les anomalies les plus fréquentes sont les trisomies 3 et 18, ainsi que les translocations  $t(11;18)(q21;q21)$ ,  $t(1;14)(p22;q32)$ ,  $t(14;18)(q32;q21)$ ,  $t(3;14)(q27;q32)$ . Ces altérations sont diversement représentées au sein des sites d'atteinte lymphomateuse. [22]

La mise en évidence dans les années 90, la translocation  $t(11;18)(q21;q21)$  est spécifique des lymphomes du MALT et constitue souvent la seule anomalie cytogénétique de ces tumeurs. Elle est détectée dans environ 30 %

des cas de lymphome du MALT gastrique par des techniques de FISH et/ou de RT-PCR. Cette translocation entraîne la fusion de deux gènes, impliqués dans la régulation de l'apoptose, le processus qui permet aux cellules de déclencher leur autodestruction, ce qui aboutit alors une multiplication anarchique des cellules. [23]



*Figure 23 . Les modèles d'hybridation in situ de fluorescence (FISH) dans des cas de T (11,18) (q21, q21) représentatifs de lymphomes diffus à grande cellule B [23, 24]*

La translocation t (1 ; 14) est retrouvée dans environ 5% des lymphomes gastriques du MALT. Cette translocation est de plus fréquemment associée à d'autres anomalies génétiques surnuméraires comme des anomalies au niveau des chromosomes 3, 8 et 12. [24]

La trisomie 3 est retrouvée dans 30% des lymphomes gastriques du MALT, cependant son rôle dans la progression du lymphome est mal établi. [2]

### **c. Les infections virales**

Une étude japonaise a montré le rôle du virus HTLV-1 dans l'apparition du lymphome gastrique de phénotype T. [25]

Le virus Epstein-Barr (EBV), de la famille des gamma-herpesviridae, est un virus lymphotrope B [26]. Il est le premier virus oncogénique humain à avoir été identifié, il est impliqué dans le développement du lymphome de burkitt dans plus de 90% des cas. [27]

Le virus HVC a été mis en cause dans une étude italienne mais son rôle n'a jamais été confirmé. [18]

Au cours du syndrome immunodéficientaire (sida) peut survenir des lymphomes digestifs, généralement à un stade avancé de la maladie. Leur prévalence a nettement baissé depuis l'avènement des trithérapies antirétrovirales. [14]

Des LPTD ont également été décrits chez des malades antérieurement traités par radiothérapie, chimiothérapie ou immunosuppresseurs. [14]

Enfin, il est probable d'autres facteurs liés à l'hôte ou alimentaires, voire environnementaux, interviennent dans la pathogénie de ces lymphomes.

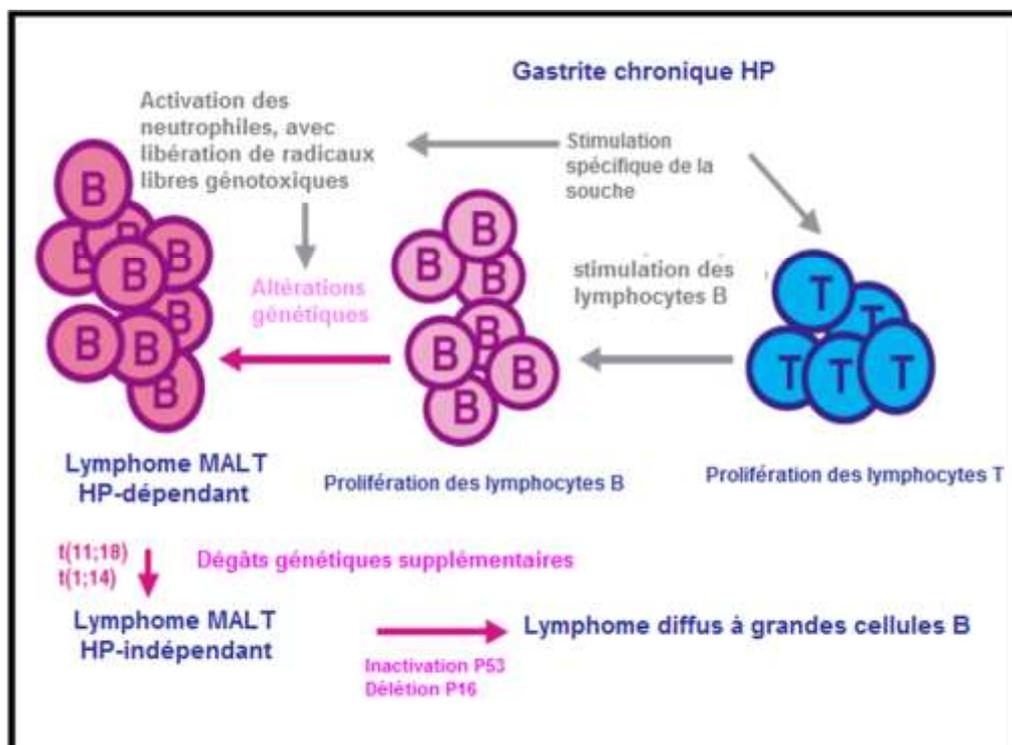


Figure 24 . Pathogénie du lymphome gastrique

## 2. Anatomie pathologie

### 2.1. Le siège

Les lésions tumorales peuvent se situer n'importe où dans l'estomac, plus souvent dans le corps gastrique près de l'antra. [29]

Une étude réalisée montre que le lymphome peut s'étendre à tous l'estomac mais le plus souvent, il est localisé dans l'antra, dans le corps ou au niveau de ces deux localisations. [30]

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. [32]

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. [33]

Une méta-analyse intéressante de Zullo et al, évaluant 38 manuscrits et comprenant 2000 patients, a montré que les lymphomes MALT étaient plus souvent localisés dans l'antra gastrique et le corps (60% à 70% des cas). [31]

Dans notre étude, le lymphome gastrique siège plus fréquemment au niveau de la région antrale qui représente 26,15% suivie de l'aspect diffus du lymphome à tout le corps qui représente 16,16%.

## **2.2. Aspects macroscopiques**

### **i. Forme pseudo-tumorale (5% des cas)**

La lésion polypoïde irrégulier recouverte d'une muqueuse fragile plus ou moins ulcérée, englobant des plis boursoufflés, et dont la taille est en général supra centimétrique. Ce type de lésion évoque d'emblée une lésion à potentiel malin mais il n'est pas toujours possible d'affirmer la nature lymphomateuse ou carcinomateuse sur ce simple aspect tumoral. Ces formes correspondent en général à des lymphomes Infiltrants de haut grade. [34]

### **ii. Gastrite à gros plis (pseudo-linite)**

Les plis gastriques sont épaissis, rigides et s'effaçant peu ou pas lors de l'insufflation. L'atteinte est le plus souvent localisée au fundus, rarement circulaire et avec une muqueuse souvent altérée en surface, siège de petites ulcérations. Cet aspect pseudo-linitique représente environ 60% des lymphomes gastriques de bas grade. [34]

### **iii. Forme pseudo-gastrique**

Inflammation muqueuse avec des lésions purpuriques ou érythémateuses multiples, alternant avec des plages blanchâtres. Ces lésions sont plus trompeuses car elles peuvent être modérées et superficielles sans ulcérations ni infiltration. Cette forme pseudo-gastrique est assez fréquente (environ un tiers des cas) et correspond en général à un lymphome de bas grade. [34]

**iv. Forme ulcérée**

Faite d'une ou plusieurs ulcérations, plus ou moins creusantes, de taille variable pouvant aller de l'ulcère unique, faire penser à un ulcère bénin jusqu'à la vaste ulcération faisant craindre une lésion de haut grade. [35]

Les classifications endoscopiques ou macroscopiques standards pour les lymphomes gastriques n'ont pas encore été établies à ce jour. Dans les pays occidentaux, les lymphomes gastriques de cellules B ont été classés soit en ulcération (34% -69%), en masse/polypoïde (26% -35%), infiltrés (15% -40%) ou d'autres types, Zullo et ses collègues ont proposé une autre classification endoscopique du lymphome MALT gastrique, qui comprend l'hypertrophie ulcéreuse (52%), hypertrophique (24%), Normale / hyperémique (13%), exophytique (10%) et les types d'hémorragie pétéchial (1%). [36]

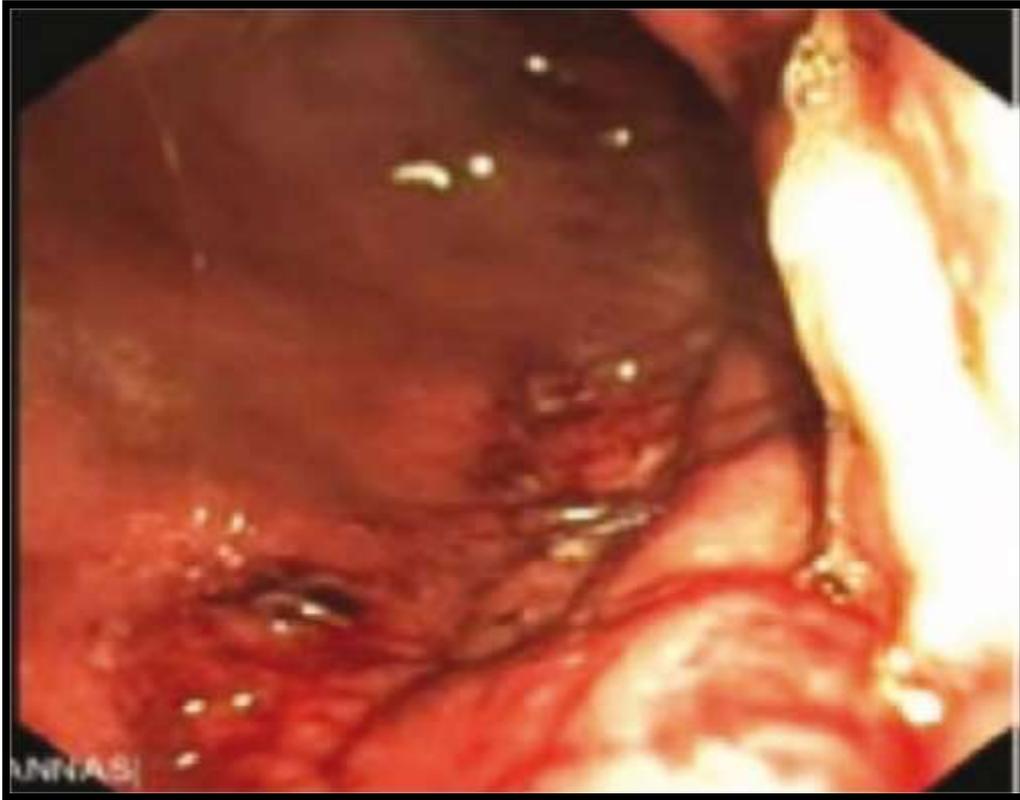
Dans notre étude, les aspects macroscopiques visualisés par l'endoscopie ont été comme suivant : 36, 3% ulcéro-bourgeonnants, 9,09 % ulcératifs, 18% bourgeonnants, 9,1% gros plis, 9,09% infiltrés, et 9,09% ulcéro-infiltrants.



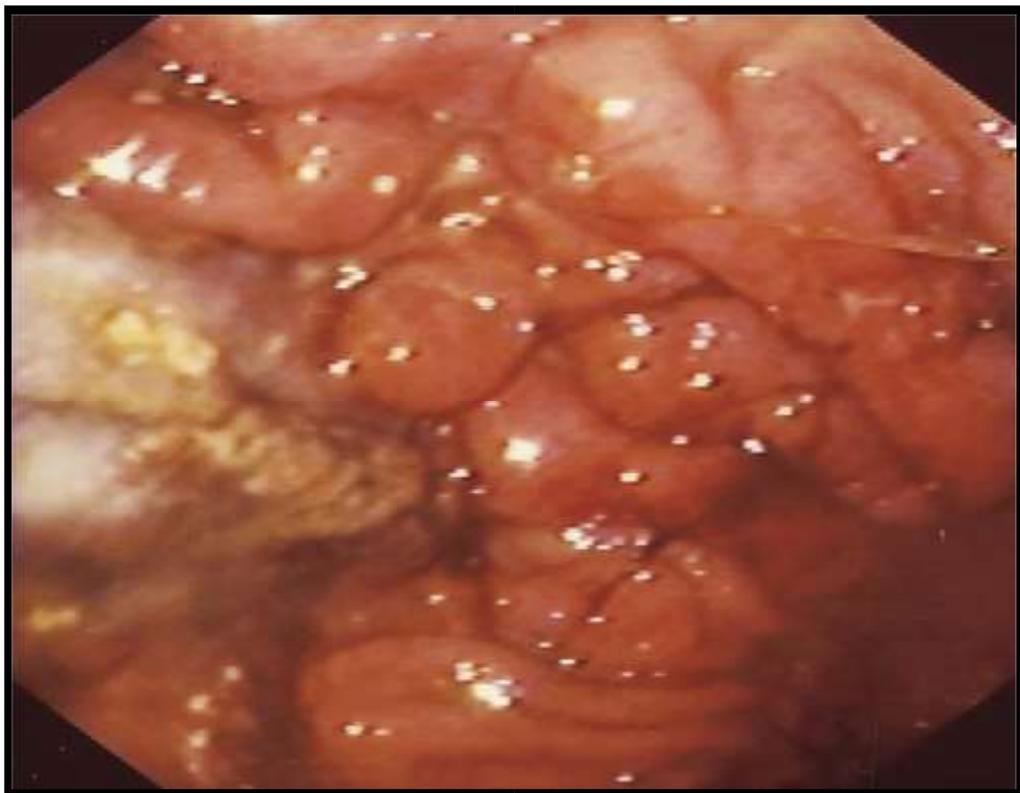
*Figure 25 . la forme pseudo-gastrique du lymphome gastrique. [34]*



*Figure 26 . Forme linitique du lymphome gastrique. [34]*



*Figure 27 . Forme pseudo-tumorale du lymphome gastrique*



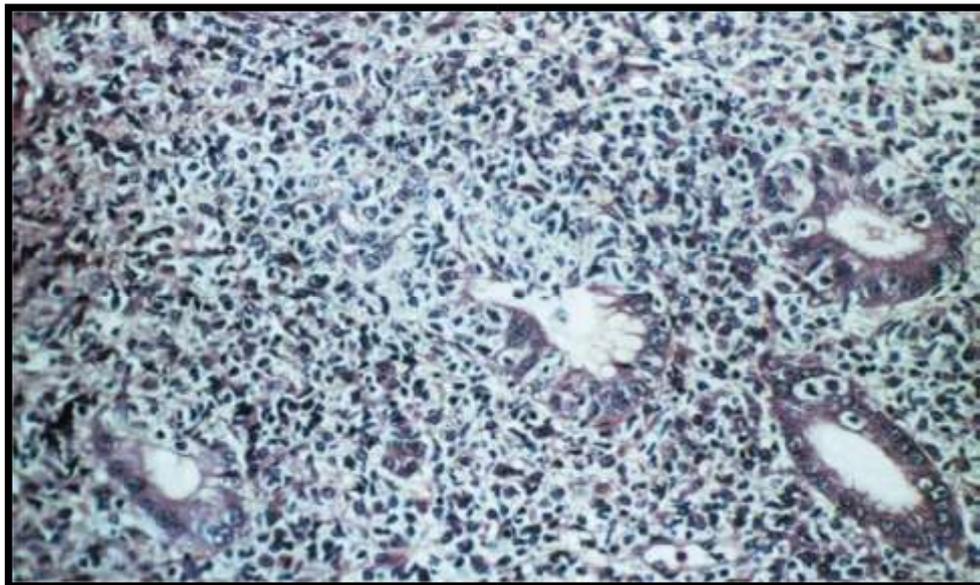
*Figure 28 . Aspect endoscopique d'une lésion ulcérée avec épaissement des plis évoquant un lymphome gastrique de haut degré de malignité. [14]*

### 2.3. Aspects microscopiques

Les lymphomes digestifs primitifs proviennent du tissu lymphoïde associé à la muqueuse et comprennent des lymphomes B et T de faible et haut degré de malignité. Les lymphomes digestifs primitifs sont le plus souvent de phénotype B dans 90% des cas, et rarement de lymphomes de phénotype T. [35]

#### ➤ Les lymphomes gastriques de phénotype B

*Le lymphome B du MALT*: C'est un lymphome de faible degré de malignité, d'évolution lente, généralement indolent, dans les pays occidentaux, il est le plus fréquent des lymphomes digestifs. Il est le plus souvent de siège gastrique et très rarement intestinal. Leur caractère histologique est stéréotypé associant une infiltration du chorion par des cellules lymphoïdes de petite taille, des lésions lymphoépithéliales et une hyperplasie lymphoïde folliculaire. L'étude IHC démontre le phénotype B (CD20+, CD79a+) et l'absence (CD5, CD10, CD23). [14]



*Figure 29 : Lymphome de la zone marginale du MALT de faible degré de malignité à petites cellules dites centrocyte-like qui infiltrent l'épithélium des glandes pour former des lésions lympho-épithéliales [14]*

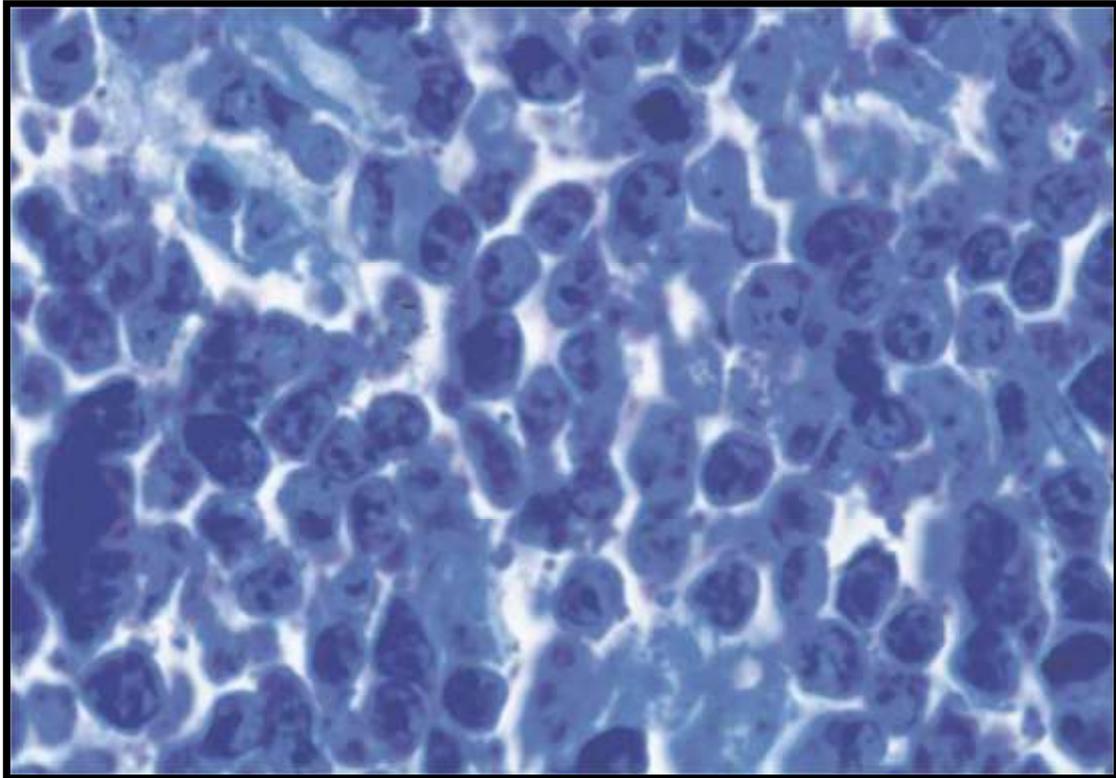
-Le lymphome diffus à grandes cellules B : [1, 32, 78]

On retrouve fréquemment des lymphomes diffus à grandes cellules B (60%). Ce sont des lymphomes à haut degré de malignité spontanément plus agressifs, constitués de cellules B de grande taille, de type centroblastique ou rarement immunoblastique. Les caractères IHC sont les mêmes que les lymphomes de type MALT à petites cellules.

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

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

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



*Figure 30 . Lymphome de haute malignité à grandes cellules centroblastiques polymorphes. Morphologie de la population tumorale. [28]*

➤ **Le lymphome du manteau :**

Les lymphomes du manteau de localisation gastrique pure sont exceptionnels et posent un problème de diagnostic différentiel, surtout avec les lymphomes de la zone marginale. [38]

Le LM représente 2,5 à 7% des LNH, il touche essentiellement les organes hématopoïétiques mais également des sites extraganglionnaires, en particulier le tractus gastro-intestinal dans 20 à 30% des cas. [38]

Les localisations digestives sont le plus souvent secondaires à une atteinte ganglionnaire diffuse. Dans moins de 5% des cas, elles sont primitives et peuvent s'intégrer dans le cadre d'une polypose lymphomateuse. La survenue d'un LM primitif et isolé dans l'estomac est tout à fait exceptionnelle. [38]

L'aspect cyto-immuno-histologique est stéréotypé, il s'agit d'une prolifération monomorphe de cellules lymphoïdes de petite taille, à noyaux clivés, à cytoplasme peu abondant groupées en nodules et il n'existe pas de lésion lympho-épithéliale (23). Le LM exprime typiquement les marqueurs B (CD20, CD79a), la positivité de la cycline D1 est quasi constante, le CD5 exprimé dans plus de 90% des cas et la négativité du CD10 et Bcl6. [38]

Les études de biologie moléculaire sont utiles pour mettre en évidence la translocation t(11,14) qui entraîne un réarrangement du gène BCL1 et s'accompagne d'une hyper expression de la cycline D1. [4]

➤ **Le lymphome de Burkitt :**

Dans sa forme sporadique, la localisation digestive la plus courante du lymphome de Burkitt est celle du carrefour iléo-caecal. La localisation gastrique est extrêmement rare. [37]

L'étude histologique montre une infiltration monotone par des cellules de taille moyenne, dont les noyaux contiennent plusieurs nucléoles associés à de nombreux macrophages à corps tangibles, responsables de l'aspect caractéristique en 'ciel étoilé' les cellules tumorales expriment CD20 et le plus souvent le CD10, l'incidence de prolifération est très élevée, autour de 100%

La biologie moléculaire retrouve un réarrangement clonal du gène de la chaîne Lourde des immunoglobulines et une translocation soit t (8,14), soit t (8,22) Impliquent le gène c-myc.

➤ **Le lymphome folliculaire :**

Il correspond à une prolifération lymphocytaire qui a la morphologie des lymphocytes centro-folliculaires. La localisation digestive peut être primitive, sans aucune traduction dans les ganglions périphériques ou associée à une prolifération ganglionnaire périphérique.

La localisation digestive la plus fréquente est le duodénum, le lymphome est plus souvent localisé il peut être disséminé sur le tube digestif avec également une atteinte médullaire.

Il possède les mêmes caractéristiques morphologiques et IHC des lymphomes ganglionnaires équivalents, Le diagnostic positif est basé non seulement sur l'aspect morphologique des lymphocytes mais surtout sur leurs caractéristiques immunohistochimiques, Les cellules tumorales expriment CD20, CD10, et sont négatives pour CD5 et CD23. Ces lymphomes folliculaires sont associés à une translocation t (14;18), impliquant le gène Bcl-2. [14]

➤ **Les lymphomes gastriques de phénotype T**

Les lymphomes gastriques à grandes cellules T sont rares, il s'agit d'un lymphome de haut degré de malignité. [39]

L'étude immuno-histologique et génotypique récentes ont confirmé l'origine lymphoïde T et la nature clonale de la prolifération, le phénotype le plus fréquent est CD7+, CD3+, CD5-, CD4-, CD8- et surtout HML1+. D'autres phénotypes ont été décrits CD4+, CD8+. [39]

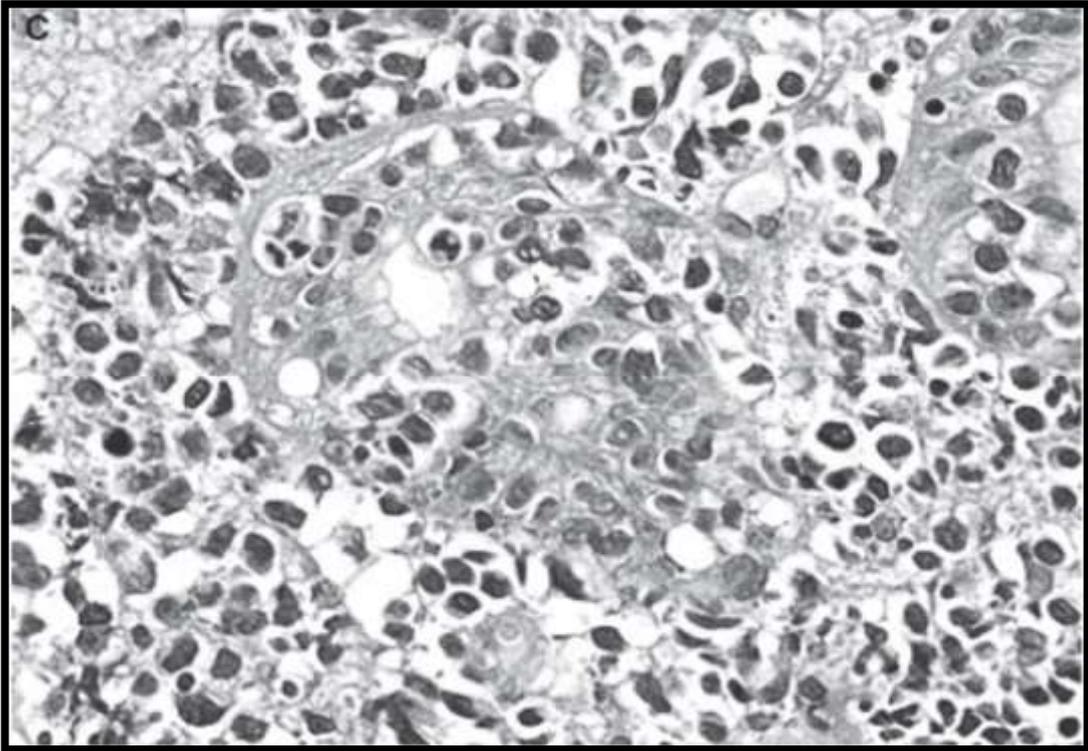


Figure 31 . Caractéristiques cellulaires du lymphome à cellule T gastrique. [40]

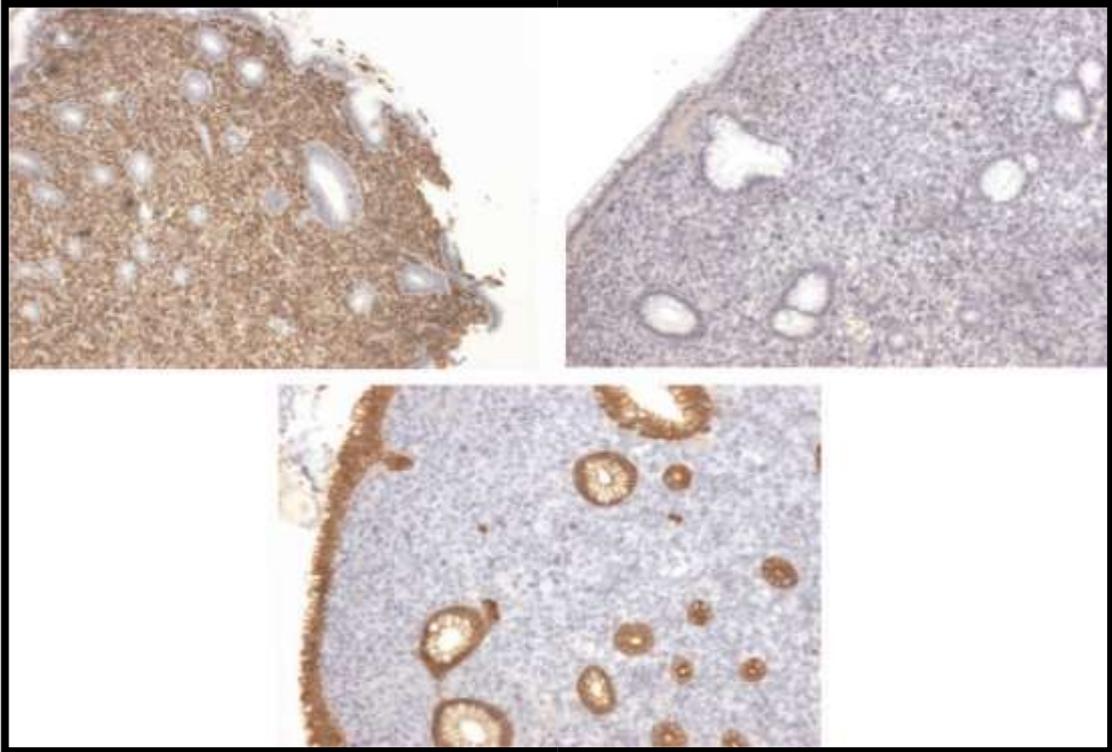


Figure 32 . Histologie des biopsies gastriques avec immunohistochimie par anticorps [41]

## 2.4. La classification histopathologique des lymphomes gastrointestinales

Les différents types de lymphomes primitifs du tube digestif ont été répertoriés par Isaacson mais la dernière classification de l'OMS 2008 pour l'ensemble des LNH est la référence.

Elle tient compte de l'origine cellulaire de la prolifération déterminée sur des critères morphologiques et immunohistochimiques. [35]

<p><b>Phénotype B</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lymphome B du MALT (a) de faible degré de malignité :<ul style="list-style-type: none"><li>— de type occidental (focalisé)</li><li>— de type méditerranéen (extensif) : IPSID (b) (maladie des chaînes alpha essentiellement)</li></ul></li><li>• 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"><li>— centroblastique</li><li>— immunoblastique</li><li>— grandes cellules anaplasiques</li></ul></li><li>• Lymphome centrocytique (polypose lymphomateuse)</li><li>• Lymphome de Burkitt ou de type Burkitt</li><li>• Autres types (équivalents aux lymphomes ganglionnaires)</li></ul> <hr/> <p><b>Phénotype T</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lymphome T associé à une entéropathie (EATL (c))</li><li>• Lymphome T non associé à une entéropathie</li></ul>
--

*Figure 33 . Classification histopathologique des lymphomes digestifs d'après Isaacson.*

**Tableau 8 : Différents types de lymphomes gastro-intestinaux selon la classification OMS (2008) [2, 35]**

Phénotype B	
Classe	Localisation-type
Lymphome B du MALT de faible degré de malignité -de type occidental (focalisé) -de type méditerranéen (extensif) : IPSID	De la zone marginale du MALT
Lymphome B du MALT de haut degré de malignité, avec ou sans composante de faible degré de malignité incluant : -centroblastique -immunoblastique -grandes cellules anaplasiques	Diffus à grandes cellules B
Lymphome centrocytique = polypose lymphomateuse digestive. Lymphome de Burkitt ou de type Burkitt Autres types (équivalents aux lymphomes ganglionnaires)	De la zone du manteau De burkitt folliculaires
Phénotype T	
Lymphomes T associés (EATL) à une entéropathie Lymphomes T non associés à une entéropathie	T de type intestinal

### 3. La clinique

Les symptômes digestifs conduisant au diagnostic de lymphome gastrique sont généralement non spécifiques, allant du simple syndrome dyspepsique aux douleurs ulcéreuses, voire à l'hémorragie digestive. [3]

#### 3.1. Le délai diagnostique

Le délai diagnostique est très variable selon les études allant de quelques mois à plusieurs années [42.43] (voir le tableau 11), dans notre série, le délai diagnostique est de 8 mois en moyenne.

**Tableau 9 : Délai moyen de diagnostic selon les séries**

<b>Auteur</b>	<b>Année</b>	<b>Délai diagnostique</b>
Vaillant [45]	2000	10 mois
Koch [46]	2001	3 mois
Ahmad [44]	2003	3 ans
Yoon [42]	2004	3 mois
Balf [43]	2008	26 semaines
A Hmimech [47]	2010	13 mois

#### 3.2. Les signes fonctionnels

La symptomatologie initiale du lymphome gastrique est souvent peu spécifique et évocatrice d'une gastrite ou d'une ulcération plutôt que néoplasme, pour cette raison, son diagnostic est souvent retardé. [48]

Les symptômes les plus rencontrés sont les épigastralgies (de 41% à 96%) et l'anorexie (de 12,3% à 46,5%) [57.56.62.58.63.64.60.61]. L'amaigrissement est un signe fréquent rencontré dans 12,3% à 67% des cas [49.46.45.52.51], il a été trouvé chez 72,70% patients de notre série.

La fièvre est moins fréquente et présente dans 2,2% des cas selon la série de KOCH [62]. Ces signes sont vagues et non spécifiques ce qui mène à un retard diagnostique pouvant aller jusqu'à plusieurs années [43, 44]. Ils miment ceux d'autres pathologies abdominales, y compris l'ulcère gastroduodéal, de la vésicule biliaire, du pancréas, ou de troubles fonctionnels ainsi que d'autres néoplasmes gastriques.

Autres symptômes sont rencontrés comme les nausées, les vomissements, l'indigestion et la dysphagie mais à une moindre fréquence. [43]

Quelques auteurs parlent de symptômes B, rassemblant la fièvre, les sueurs nocturnes et l'amaigrissement, présents dans 12% des cas [46.42], ils sont présents chez 13 patients 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 mélaena [46 ;45 ;52] ; la sténose gastrique et la perforation sont moins fréquentes [43.45], deux patients de notre série ont présenté une sténose pylorique.

**Tableau 10 : Répartition des signes cliniques selon les différentes études**

Etude	Epigastralgie	Anorexie	Amaigrissement	Vomissement	Hémorragie
Vaillant 2000 [58]	91%	-	67%	38%	18%
Koch 2001 [62]	80,5%	46,5%	23,2%	18,9%	16%
C.L.HO 2005 [63]	63%	12,3%	12,3%	12,3%	36%
Balf 2008 [57]	41%	33%	52%	-	-
Vrieling 2008 [64]	70%	-	-	-	-
Hmimech 2010 [73]	96%	-	-	63%	12,5%

### **3.3. Les signes physiques**

L'examen clinique est normal chez 55 à 60% des patients [28, 43]. Les deux signes les plus trouvés sont la sensibilité épigastrique et les masses palpables, elles sont rencontrées dans 20% à 35% et 17% à 25% des cas respectivement [43, 53, 47].

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. [43]

Des signes de malnutrition peuvent apparaître dans des cas avancés. [43]

Les masses abdominales et/ou les lymphoadénopathies périphériques peuvent être présents lorsque la maladie est à un stade avancé, en particulier dans les formes où l'histologie est agressive. [28]

## **4. Les examens complémentaires**

### **4.1. Bilan à visée diagnostique**

#### **a. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale [29]**

L'endoscopie digestive joue un rôle essentiel dans le diagnostic et dans la surveillance des lymphomes gastriques.

L'examen endoscopique permet :

- De préciser la taille, l'aspect macroscopique et la localisation de la tumeur
- De réaliser des biopsies pour une étude histologique
- Et la surveillance post thérapeutique du lymphome

Les lymphomes gastriques sont difficiles à différencier d'un ulcère chronique bénin ou d'un adénocarcinome. Les biopsies sont toujours nécessaires.

L'aspect le plus caractéristique est celui d'une lésion infiltrative de la muqueuse gastrique souvent associée à des ulcérations. Cela peut être aussi des aspects polyploïdes, au niveau des plis, ou confluent, qui donne l'apparence d'une tumeur.

Occasionnellement, des nodules, des lésions peuvent revêtir le masque d'un adénocarcinome infiltratif type limite plastique.

A ces lésions bourgeonnantes et souvent infiltrative, s'associent un ou plusieurs ulcères. Si ulcère est unique, il est profond avec de nombreux bourgeons, parfois nécrotiques au niveau des berges. L'ulcère peut également entraîner une surélévation régulière des bords évoquant alors le diagnostic d'une tumeur bénigne ulcérée.

Les lésions tumorales peuvent se situer n'importe où dans l'estomac, plus souvent au niveau de l'antrum.

En fait, tous les aspects sémiologiques, qui peuvent être retrouvés lors de l'examen des différentes lésions de l'estomac ont été décrits. Souvent, c'est l'association d'un même type de lésion, à des niveaux évolutifs différents qui attire l'attention.

Dans notre série, la FOGD a montré que les lymphomes gastriques primitifs siègent au niveau antral dans 26,15% des cas et l'aspect ulcéro-bourgeonnant prédomine dans 36,92% des cas.

**b. L'étude histologique de la biopsie**

Le diagnostic du LG est fait dans la plupart du temps sur des biopsies endoscopiques dans 98% des cas. [3]

L'efficacité diagnostique de la biopsie dépend du nombre et la profondeur des prélèvements. Il est important d'effectuer de nombreux prélèvements si on peut avoir un nombre de chances raisonnables de poser le diagnostic d'un lymphome. [48]

Au moins 10 biopsies au total, fixées dans le formol 10% puis incluses en paraffine afin de permettre une analyse morphologique de bonne qualité, ainsi que des études IHC indispensables, voire de biologie moléculaire. [3] Elles doivent porter sur certaines zones précises : [54]

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

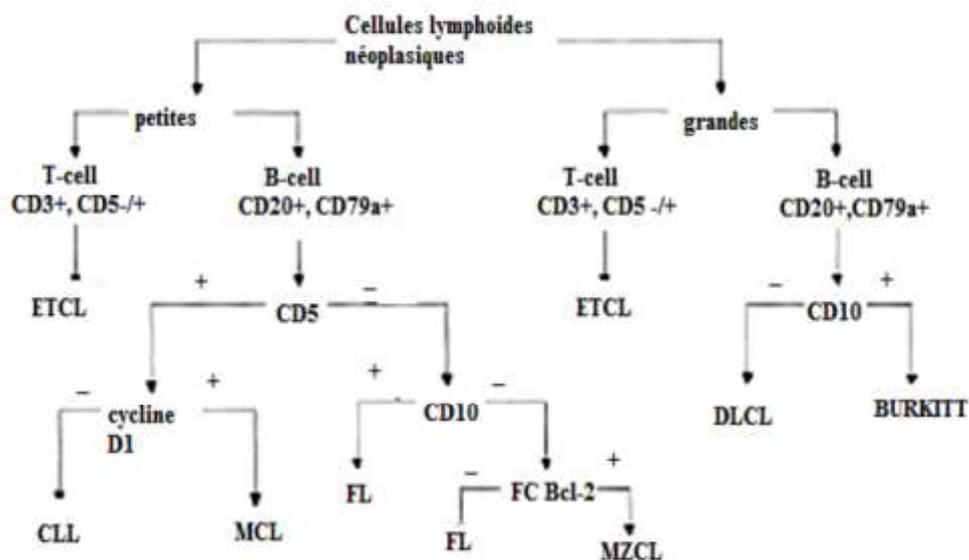
Des problèmes de diagnostic différentiel peuvent se poser du fait de la diversité des lymphomes à petites cellules B, pour les lymphomes à grandes cellules, le diagnostic de malignité ne pose pas de problème mais il risque d'être confondu avec le carcinome indifférencié, d'où l'importance d'une étude IHC. [3]

**c. L'étude immunohistochimique :**

L'immunohistochimie joue un rôle de plus en plus essentiel dans le diagnostic et surtout dans la détermination des sous types du lymphome gastrique [55.28], dans une étude chinoise faite en 2010 sur 87 cas de lymphome non hodgkinien gastrique primitif, 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 lymphomes T et d'éliminer 3 cas de lymphomes de Burkitt et 1 cas de lymphome du manteau [50]. Dans notre étude sur 11 patients, l'immunohistochimie a été nécessaire dans le diagnostic et la détermination du type de lymphome, le résultat est suivant :

- Le LMNH de phénotype B retrouvé chez 11 cas (100%) dont :
  - Lymphome diffus à grandes cellules B rencontré dans 6 cas.
  - Lymphome à petit cellules B dit de Malt dans 5 cas.
- Le LMNH de phénotype T n'était pas retrouvé chez nos patient (0%).



*Figure 34. Schéma de l'analyse d'immunohistochimie d'un infiltrat néoplasique lymphoïde. [55]*

- 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

#### **d. La recherche de l'H. Pylori**

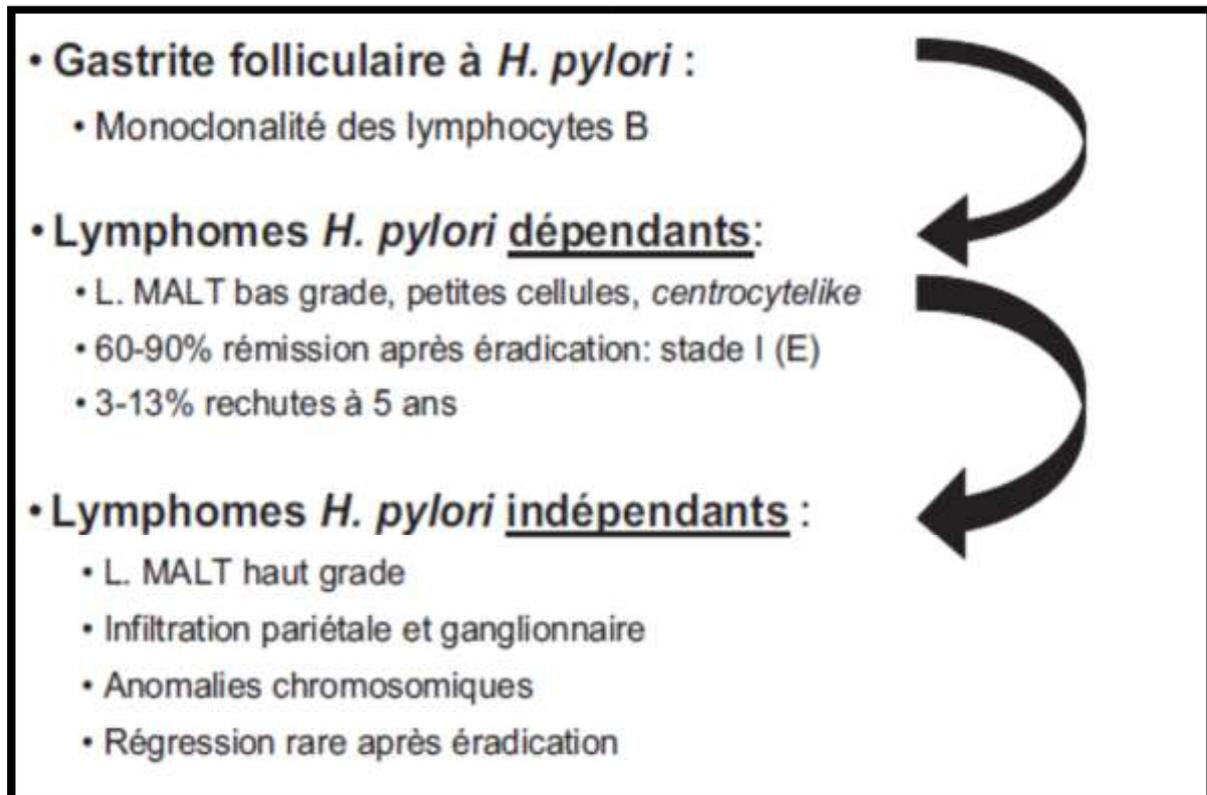
De nombreuses études réalisées ont montré la causalité de l'infection Hp et le développement du lymphome gastrique de type MALT.

La recherche de H. pylori est systématique [3] : elle se fait par plusieurs méthodes soit par la voie endoscopique comme anatomie pathologie, test rapide de l'uréase, culture, PCR, soit par voie non endoscopique comme sérologie, test respiratoire à l'urée

13C et la détection antigénique dans les selles. [56]

En routine, la recherche de HP se fait sur des biopsies après un examen anatomopathologique par coloration standard (Giemsa), la culture étant pratiquée si possible surtout en cas de résistance au traitement. La sérologie doit être systématique en l'absence de H.pylori à l'histologie. [3]

En cas d'échec du traitement de *H pylori*, il est recommandé de réaliser une culture avec étude de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques avant d'établir une nouvelle ligne de traitement. Dans ce cas, 2 biopsies fundiques et 2 biopsies antrales doivent être réalisé pour étude bactériologique. Les prélèvements doivent être placés dans du sérum salé et être acheminés rapidement dans un centre spécialisé. [57]

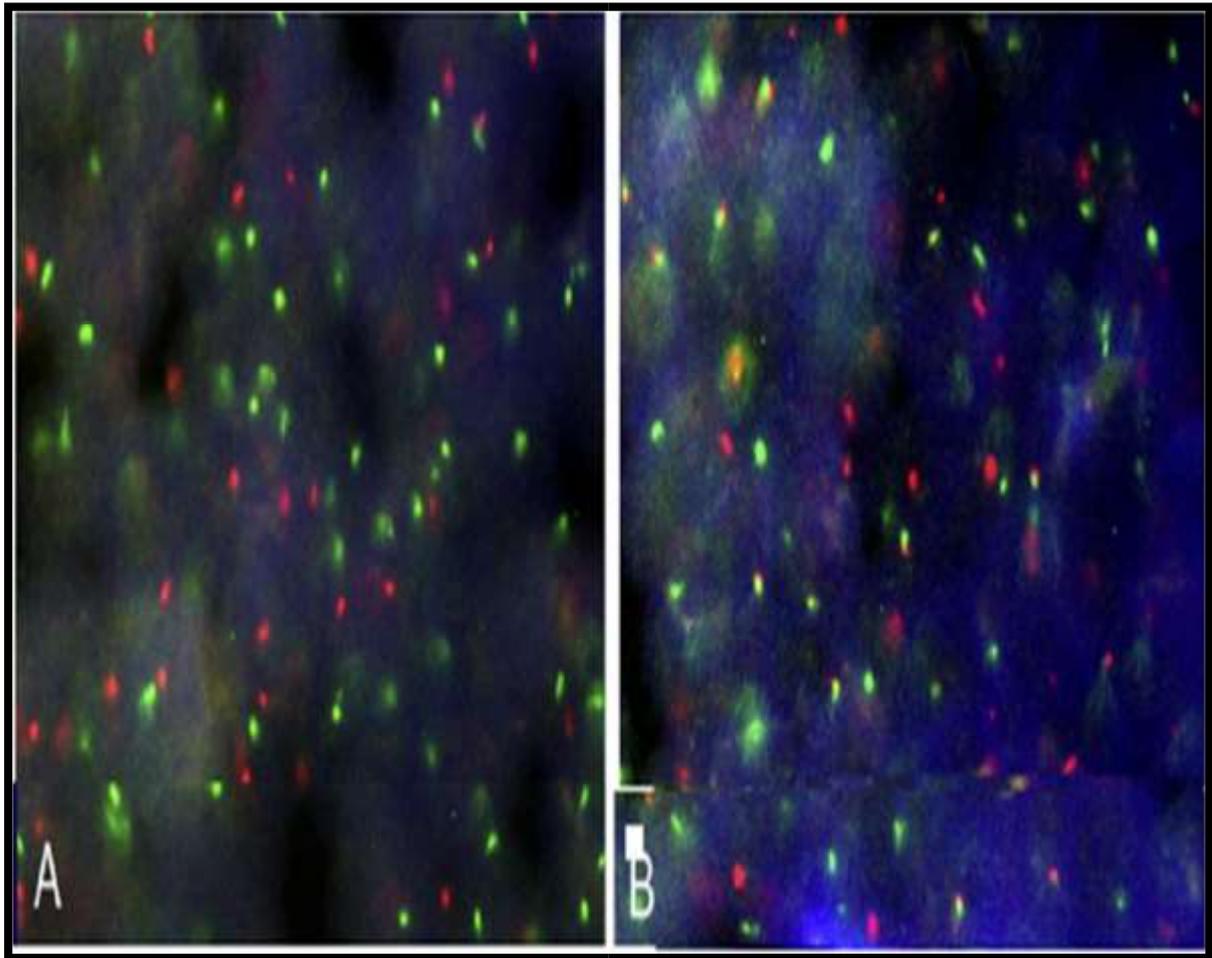


*Figure 35 . Relations entre infection pylori et lymphome gastrique du MALT. [56]*

#### e. La biologie moléculaire

L'étude moléculaire, en complément de l'histologie morphologique standard et de l'immunohistochimie, prend de plus en plus sa place dans le diagnostic et surtout dans l'évaluation pronostique surtout par la détection de la translocation t(11,18) résistante, dans la majorité des cas, au traitement éradicateur de l'*Helicobacter pylori* [58], ce qui a été démontré par une collaboration GELD (groupe d'étude des lymphomes digestives) et l'équipe anglaise de Isaacson, Cette translocation est présente dans 30 % des LG. [13]

D'autres transformations peuvent être détectées comme la translocation t(1 ; 14) (p22 ; q32), t(1 ; 2) (p22 ; p12) impliquant le gène BCL-10, la trisomie 3 ou les délétions p53 et p16 impliquées dans la transformation en haut grade de malignité. [59.13]



*Figure 36 . Lymphome gastrique du MALT, mise en évidence par hybridation in situ [58]*

**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 (seconde de fusion LSI AP12/MALT1 double couleur Vysis).

#### **4.2. Bilan à visée thérapeutique**

Dans tous les cas, il est capital pour la conduite thérapeutique de s'assurer du caractère non métastatique du lymphome. Un bilan sera entrepris et doit comprendre :

##### **a. L'examen clinique : [54]**

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

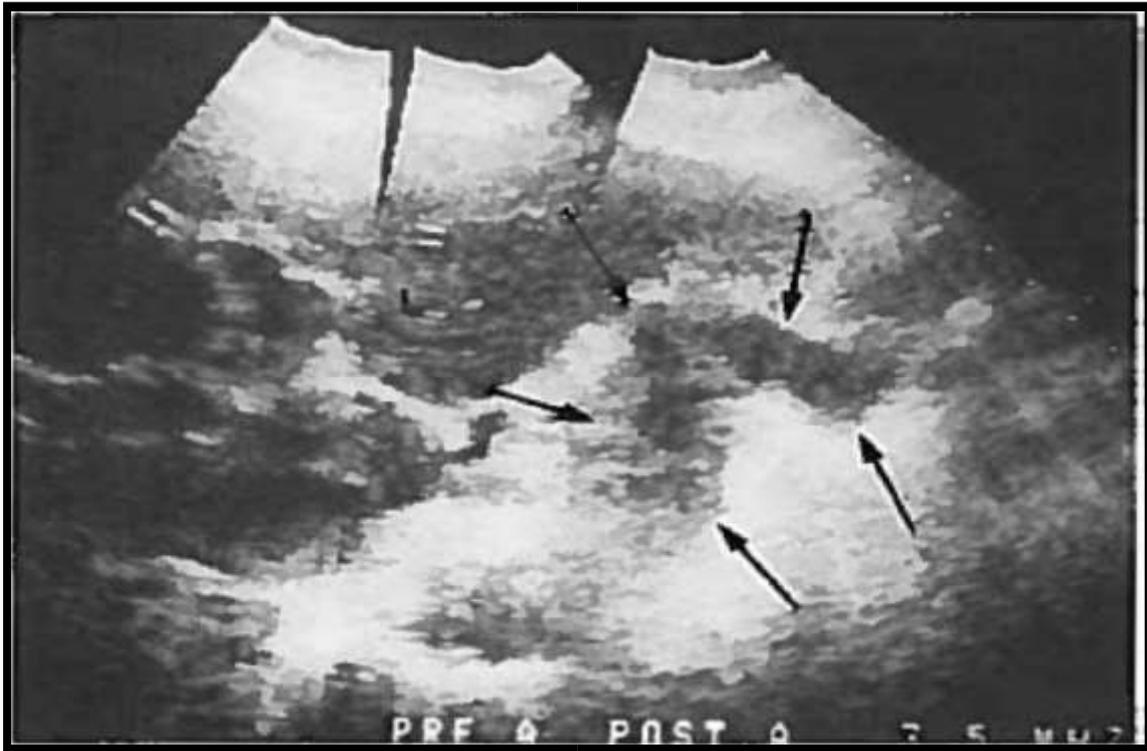
Il faut également rechercher dans l'abdomen une splénomégalie, une hépatomégalie, ou une masse tumorale pouvant correspondre à une extension mésentérique de volumineuses adénopathies. L'examen clinique recherchera d'autres localisations cutanées, rectale, etc.....

##### **b. Bilan d'extension :**

##### **❖ L'échographie abdominale**

L'échographie participe au bilan d'extension, mais ne doit pas être systématique (avis d'experts). Elle permet de rechercher des adénopathies autour des repères vasculaires, des métastases hépatiques, une ascite, une carcinose péritonéale et des métastases ovariennes. [60]

Le lymphome gastrique se présente soit sous forme tumorale difficile à différencier d'un adénocarcinome (épaississement pariétal hypo-échogène), soit sous forme infiltrante qui est très hypo-échogène, mais sans diminution de la lumière gastrique. La détection d'adénopathies hypo-échogènes et l'absence de métastases hépatiques accroissent la probabilité diagnostique de lymphome. [61]



*Figure 37 . Aspect échographique du lymphome gastrique (hypo-échogène) [61]*

#### ❖ La tomodensitométrie CTAP

La TDM est réalisée après opacification digestive haute, avec remplissage satisfaisant de l'estomac et injection intraveineuse de produit de contraste.

En ce qui concerne les métastases, la TDM reste l'examen du choix pour la recherche des adénopathies situées en dehors du champ d'exploration de l'écho endoscopie, ainsi que les métastases hépatiques, surrénaliennes, pulmonaires, ovariennes et la carcinose péritonéale.

Ses performances pour préciser l'extension ganglionnaire et pariétale sont inférieures à celles de l'écho-endoscopie. [60]

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 il 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.

Certains signes doivent orienter vers le diagnostic de lymphome : un épaissement diffus de plus de 2 cm, la présence de fissures dans la paroi, l'absence d'infiltration de la graisse péri-gastrique, la découverte d'adénopathies mésentériques (signe du sandwich) bien qu'elles ne soient présentes que dans environ 20 % des cas. La lésion est spontanément légèrement hypo-dense. [63]

Il existe une corrélation entre la diffusion et l'importance de l'épaissement gastrique et le haut grade de malignité du lymphome. Le lymphome gastrique de bas grade est de diagnostic difficile en imagerie en coupe, l'épaissement peut être peu marqué, multifocal, la désorganisation des plis et les ulcérations sont rarement visibles et les adénopathies sont volontiers de petites tailles et péri gastrique plutôt que régionale. [63]

La TDM à trois dimensions a augmenté la sensibilité (80%) et la spécificité (90%) de la technique pour décrire les lésions de la paroi gastrique. [64]

Il existe d'autres techniques prometteuses comme l'hydro-scanner spiralé qui pourrait mieux différencier entre le carcinome et le lymphome gastrique mais cela doit être évalué par des études plus approfondies. [62]

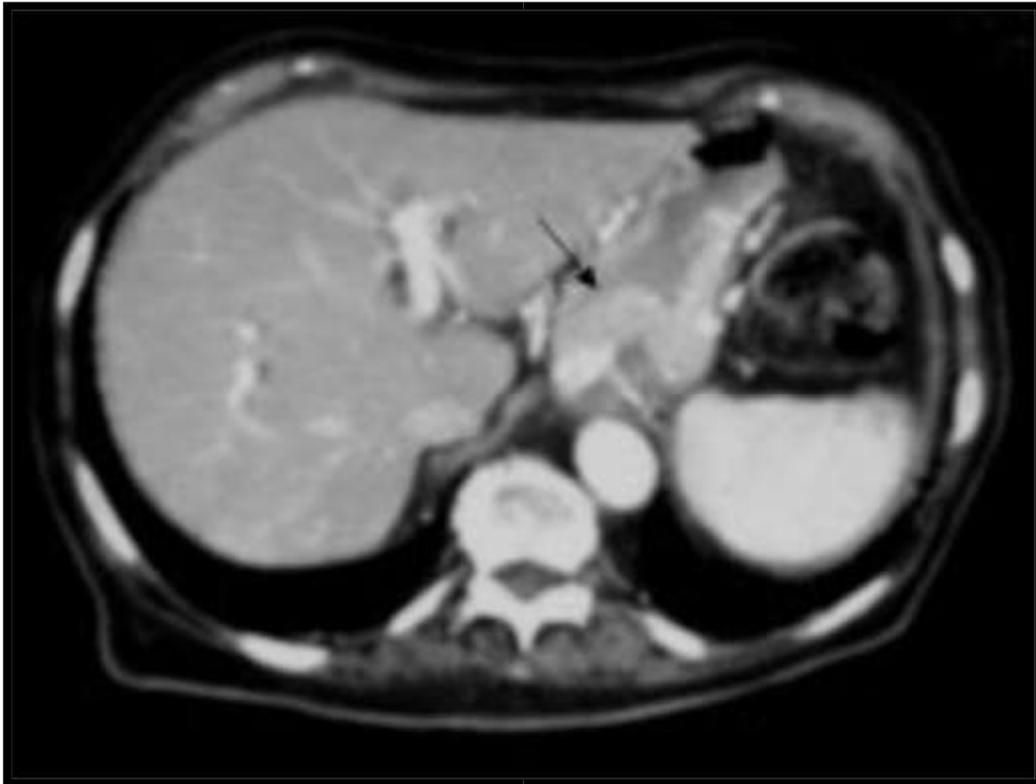
Dans notre étude, la TDM a révélé une carcinose péritonéale dans 5,70% des cas, des métastases hépatiques dans 1,62% des cas et des adénopathies dans 50,40% des cas et des métastases pulmonaires dans 5,70%.



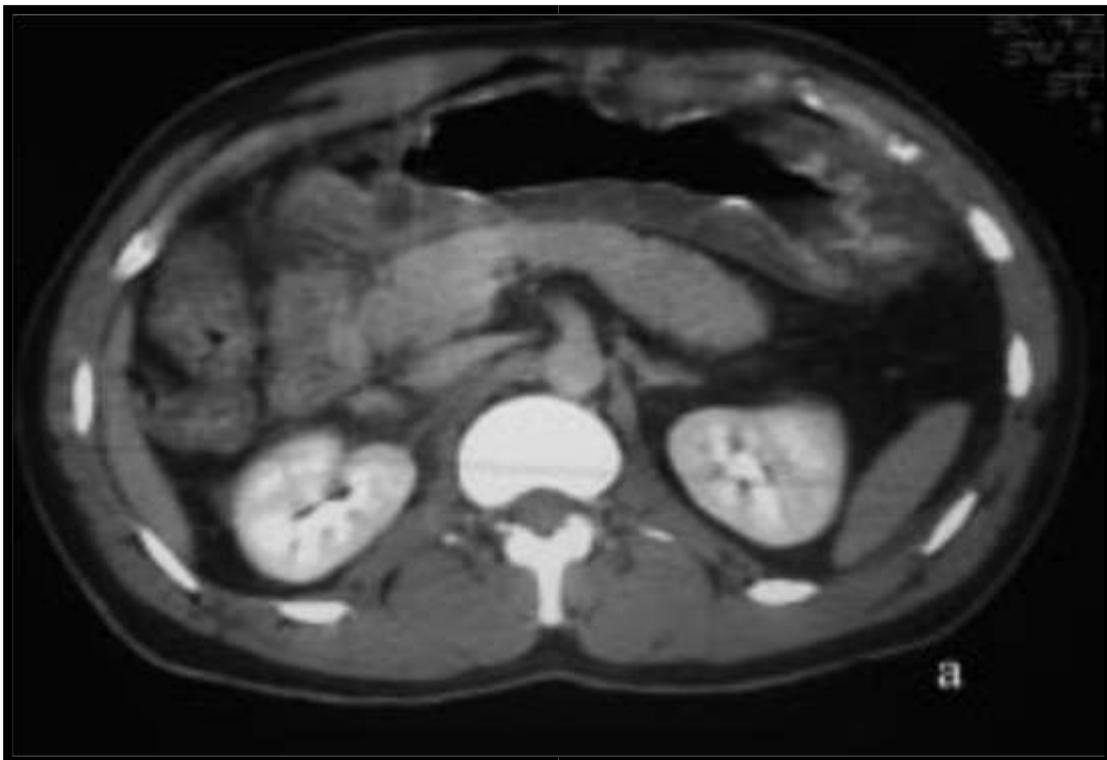
*Figure 38. coupe axiale montrant une tumeur T2, masse ulcérée localisée avec rehaussement Transmurale sans extension péri-gastrique. [65]*



*Figure 39 .image scanographique montre un épaissement de la paroi diffuse, antrale gastrique homogène avec une surface intérieure lobule et une paroi externe bien définie lisse (têtes de flèches). [66]*



*Figure 40 . TDM axiale, injectée et opacifiée par voie haute par de la Gastro-grafine diluée. Carcinose péritonéale avec gâteau épiploïque antérieur (flèche noire). [67]*



*Figure 41 : discret épaissement pariétal diffus de l'estomac, rehaussement pariétal gastrique faible, élargissement inter plis gastrique. [68]*

### ❖ L'écho-endoscopie

L'écho-endoscopie consiste en l'introduction d'une sonde d'échographie miniature placée à l'extrémité d'un endoscope au cours d'une endoscopie œsogastroduodénale.

L'écho-endoscopie a récemment joué un rôle central dans la gestion des lymphomes gastriques, elle est considérée la technique d'imagerie médicale par excellence qui doit être utilisée dans la stadification de cette maladie. Sa précision et sa fiabilité ont surmonté celles d'autres techniques d'imagerie [64, 30]

L'EE permet l'analyse de l'épaisseur de l'infiltration tumorale dans la paroi gastrique (sensibilité et spécificité : 80 et 100%) et la mise en évidence d'adénopathies (Sensibilité et spécificité : 100 et 70%). [13]

L'infiltration tumorale pariétale du LG est visualisée par un épaissement de l'une ou de plusieurs couches de la paroi gastrique. Dans la majorité des cas, l'EE peut être normale ou elle montre un épaissement de la muqueuse (45 à 70% des cas), s'étendant à la sous muqueuse (10 à 15%) ou plus rarement au-delà (0 à 20%).

Il est d'ailleurs possible d'évaluer cette infiltration en fonction de la mesure de l'épaissement global de la paroi gastrique (valeur normale : < 5 mm). Elle permet également de rechercher des adénopathies périgastriques dans 10 à 30% des cas. [69]

Les données concernant le rôle de l'écho-endoscopie dans le suivi du lymphome gastrique après le traitement semblent controversées. Les études initiales à partir du moment où la chimiothérapie était une option, même pour les lymphomes MALT gastriques de faible malignité au stade précoce, ont

montré que l'écho-endoscopie est une méthode fiable pour évaluer la réponse à la chimiothérapie. [70]

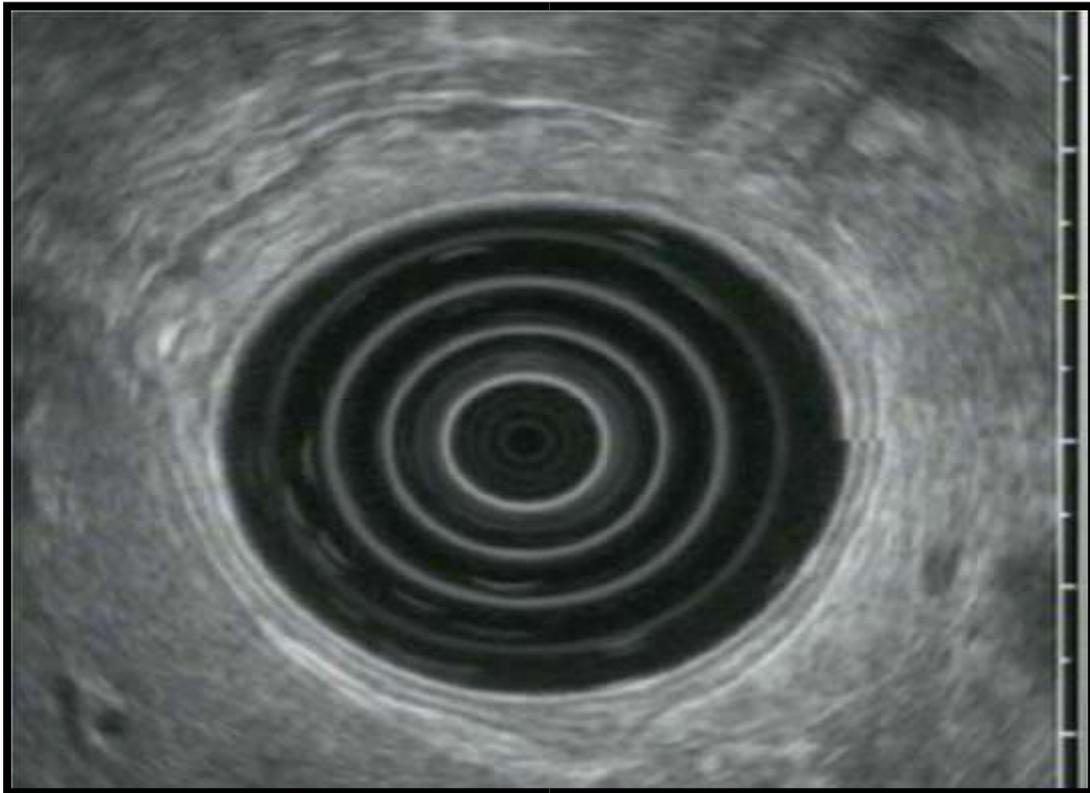
Cependant, des publications plus récentes ont montré qu'une infiltration hypoéchogène des couches gastriques pourrait persister pendant plus de 6 mois malgré une rémission complète de la maladie ; Par conséquent, la persistance d'une anomalie échoendoscopique dans la structure de la paroi gastrique avec une histologie négative ne devrait pas impliquer la preuve d'une maladie nécessitant un traitement ultérieur. Il est intéressant de noter que l'apparence écho-endoscopique de la paroi peut sembler normale malgré la présence d'un lymphome résistant au traitement. [70]

Au moins deux études ont confirmé ces résultats en montrant que les biopsies endoscopiques standard étaient supérieures à l'écho-endoscopie dans la surveillance des patients atteints de LGP. [70]

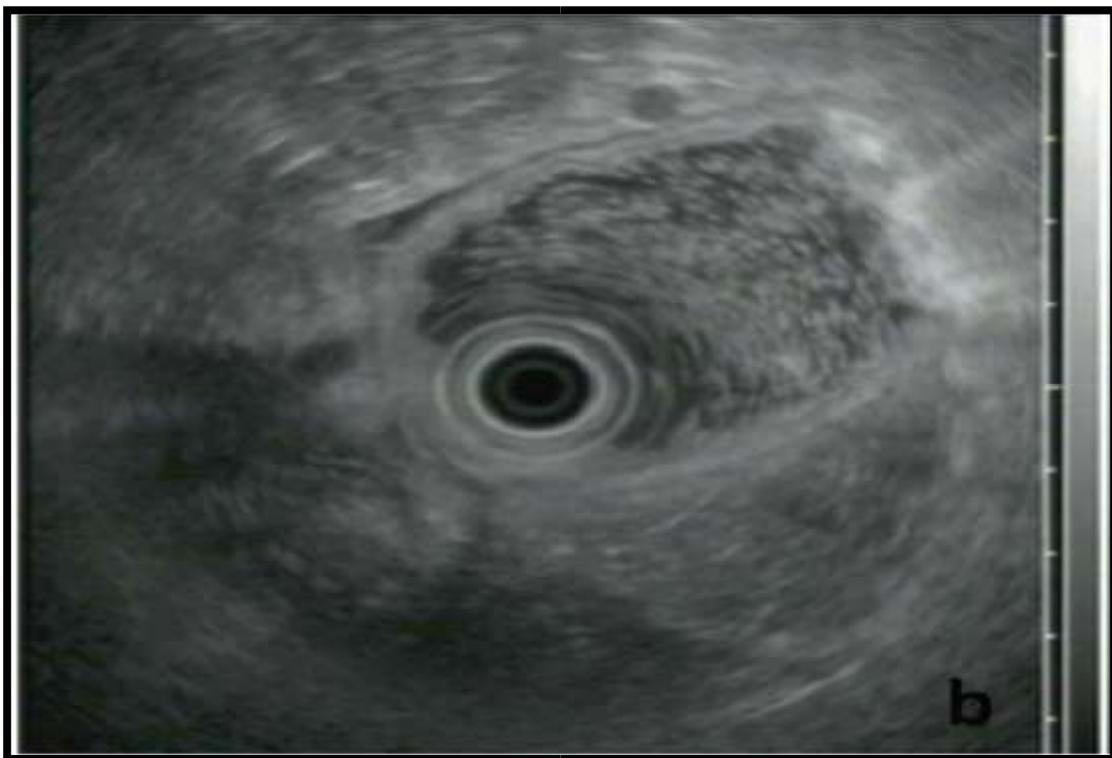
Il convient également de mentionner que les taux de concordance entre les résultats écho-endoscopiques et histologiques au cours de la période de suivi varient considérablement dans la littérature et par conséquent, la FOGD répétée avec des biopsies tous les 6 mois pour les 2 premières années et ensuite chaque année est considérée comme suffisante pour le suivi des patients atteints de LGP. [70]

**Tableau 11 : Les différentes études sur l'application de l'écho-endoscopie dans le suivi du LGP et le taux de concordance entre les résultats histologiques et échocardiographiques. [64]**

Référence	Patients (N)	Suivi (mo)	Concordance entre les résultats écho- endoscopiques et histologiques
Pavlick et al, 1997	11	2	90,9%
Levy et al, 1997	15	17 (4-48)	50%
Lugerieng et al, 2001	24	22 (17-28)	79,16%
Puspok et al, 2002	33	15 (3-48)	64%
Yeh et al, 2003	20	24 (3-51)	82,4%
Hoepffner et al, 2003	22	21 (4-51)	-
Pavlovic et al, 2005	26	-	100%, 78%
Di Raimondo et al,2007	23	44 (25-71)	33%



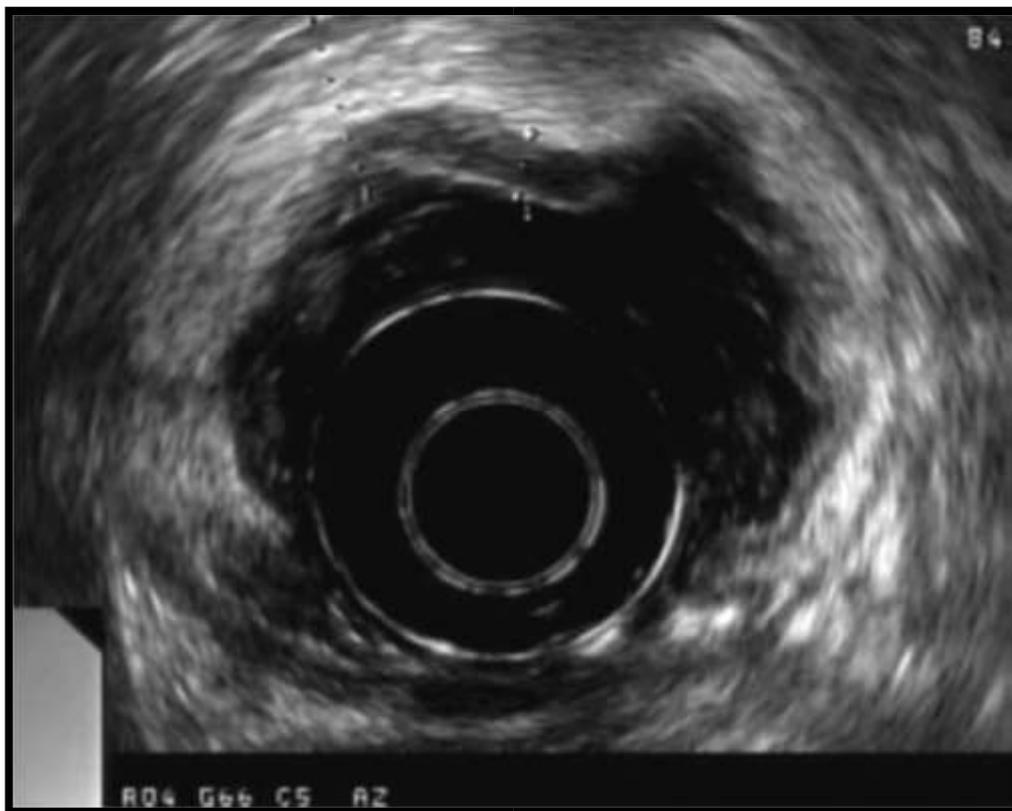
*Figure 42 . aspect écho-endoscopique normal des 5 couches de la paroi gastrique. [70]*



*Figure 43 .image écho-endoscopique montre la disparition de l'aspect normal de la paroi gastrique évoquant un lymphome. [70]*



*Figure 44. Echo endoscopie : Aspect d'infiltration pariétale d'un lymphome gastrique.[70]*



*Figure 45 . Lymphome gastrique MALT : épaissement muqueux festonné et hypoéchogène. [71]*

### ❖ La biopsie ostéo-médullaire

La BOM est le prélèvement d'un fragment de tissu osseux en l'état qui renseigne sur l'état de la moelle osseuse.

Le prélèvement est généralement ponctionné au niveau de l'os iliaque puis appliqué sur de la paraffine avant d'être détaillé en lamelles. L'analyse de la biopsie est réalisée par un laboratoire d'anatomopathologie.

Son but est la recherche d'un envahissement médullaire. Elle n'est pas nécessaire en cas de LG du MALT car il s'agit en général d'une maladie localisée. [72], par contre dans les autres formes du lymphome gastrique, elle doit être réalisée systématiquement.

Dans notre série, la BOM est réalisée chez 6 patients et a montré 2 cas d'infiltration lymphomateuse et dans 4 cas la BOM était normale.

### ❖ La colonoscopie avec biopsie

C'est un examen réalisé après une préparation colique, à la recherche d'une localisation secondaire du lymphome gastrique.

Dans notre série, la colonoscopie a montré 1 cas de polype colique, 1 cas d'adénome tubuleux en dysplasie sévère et 4 cas normaux.

### ❖ La radiographie du thorax

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

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

Dans notre série, la radiographie du thorax chez 2 cas est revenue sans particularités.

❖ **La tomographie par émission de positons (TEP)**

TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle dans laquelle on injecte au patient un analogue du glucose (2-fluoro-2-Déoxy-D-Glucose, FDG) marqué au fluor 18, qui est un émetteur de positons. Ce traceur permet d'évaluer l'activité glycolytique, qui augmente dans les néoplasies malins et notamment dans les lymphomes.

La littérature indique que la TEP au FDG est plus précise que la TDM dans l'évaluation de la réponse de la tumeur à la chimiothérapie chez les patients atteints de lymphome.

Le rôle de la TEP dans la stadification n'a pas été très clair du fait de la grande diversité histologique du LNH, leur degré de captation du FDG est très variable. Wong et al ont montré que le degré de captation du FDG était plus important dans les lymphomes agressifs que dans les lymphomes indolents, Schöder et al ont indiqué qu'un FDG de 10 permettait de différencier un lymphome indolent d'un lymphome agressif avec une sensibilité et une spécificité de 80%. [73]

La sensibilité et la spécificité globale de la TDM dans la maladie extranodale sont de 50% et 90% respectivement, tandis que celles de la TEP/TDM sont de 88 et 100% respectivement. [73]

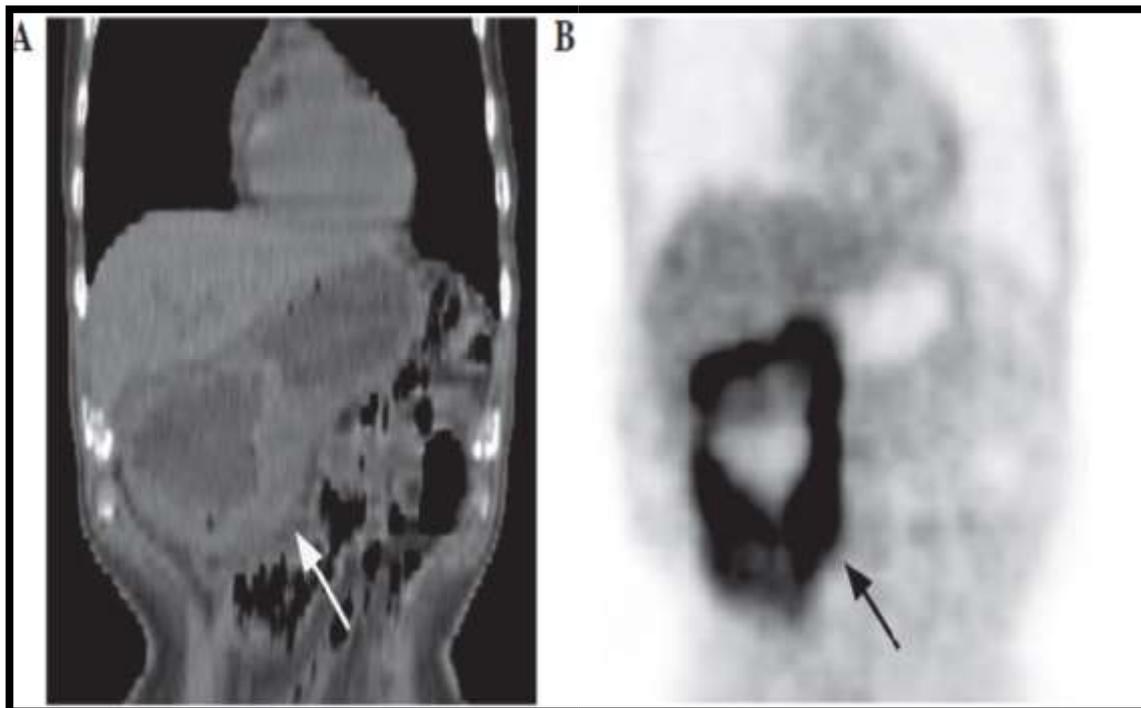
L'utilité de la tomographie par émission de positons (PET) n'a été documentée que pour les lymphomes diffus à grandes cellules B (quel que soit leur site), mais elle est controversée pour les lymphomes MALT, qui sont fréquemment rapportés comme TEP-négatifs en raison de leur comportement

indolent. Le manque d'absorption de fluoro-désoxy-glucose (FDG) peut également être dû à un volume tumoral limité, car les lymphomes MALT gastriques peuvent souvent présenter des foyers multifocaux. [28]

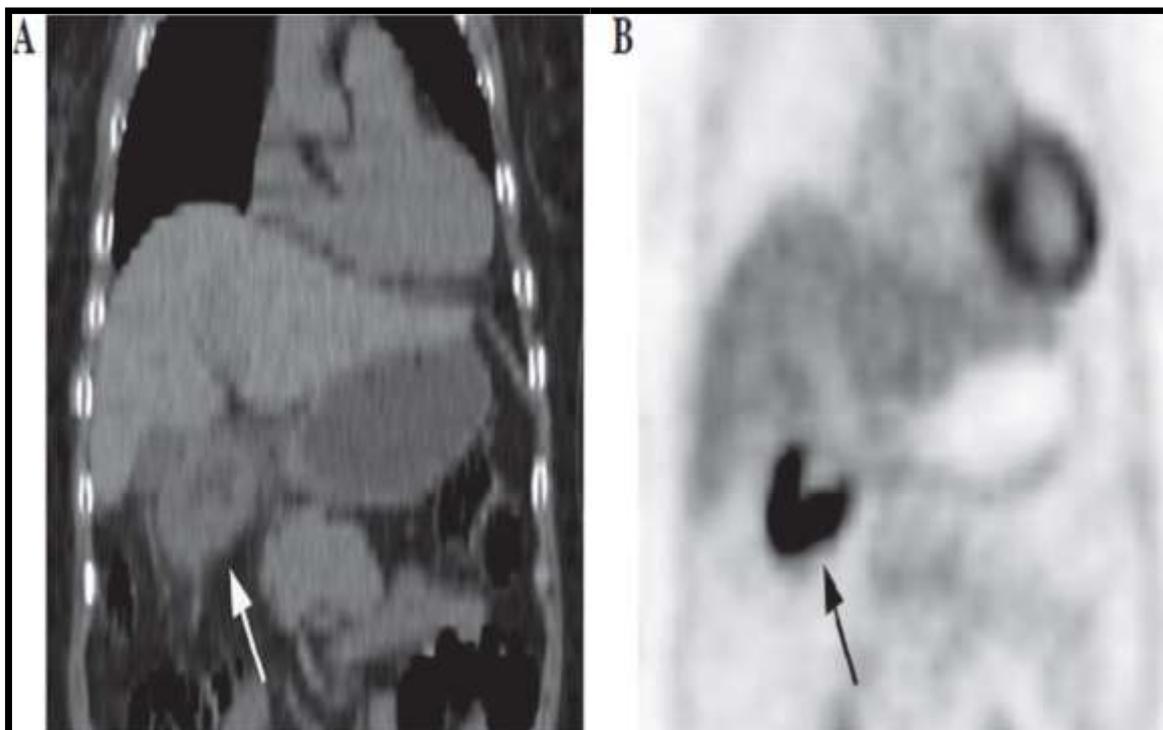
Le contexte de l'absorption physiologique de la FDG gastrique, qui semble être plus élevé dans l'estomac proximal, peut également diminuer la précision des analyses de PET sur ce site. Néanmoins, dans une étude récente au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center à New York, 60% (6 sur 10) de lymphomes gastriques MALT étudiés par PET avaient une absorption positive de FDG. Dans une autre étude de 15 patients, l'analyse de PET a été positive dans tous les cas du lymphome gastrique du MALT et de LNH non-MALT avec une maladie active connue, alors qu'aucun aspect pathologique de  $^{18}\text{F}$ -FDG n'était évident chez les sujets qui étaient en rémission clinique complète.

Cependant, le degré d'absorption de la FDG (valeurs moyennes maximales d'absorption) dans les lymphomes MALT était beaucoup moins évident par rapport au lymphome gastrique agressif. [28]

Kumar et al ont également signalé qu'un PET positif à la fin de la chimiothérapie est un fort prédicateur de la rechute, ce qui suggère que PET peut être utile dans le suivi de la réponse au traitement chez les patients atteints de lymphome gastro-intestinal. [28]



*Figure 46 . A) image scannographique du lymphome gastrique diffus à grandes cellules, B) augmentation de l'accumulation du <sup>18</sup>FDG au niveau du lymphome. [74]*



*Figure 47 : A) image scannographique du lymphome gastrique MALT, B) augmentation de l'accumulation du <sup>18</sup>FDG au niveau du lymphome. [74]*

**c. Le bilan biologique : [75]**

- NFS, plaquettes
- Recherche d'une population lymphoïde B monotypique dans le sang
- ALAT, ASAT, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale
- Électrophorèse et immuno-fixation des protides sanguins, dosage pondéral des immunoglobulines ;

Les examens biochimiques, hématologiques et immunologiques de routine apportent, en général, peu d'éléments diagnostiques.

- LDH totales et taux sérique de bêta-2-microglobuline ; Une augmentation du taux sérique de LDH (forme de haute malignité) et /ou de la bêta-2microglobulinémie évoque une croissance rapide et/ou une masse tumorale importante. [13,75]
- Uricémie, calcémie, phosphorémie
- Sérologies VIH, VHB, VHC (après accord du patient)
- Sérologie H. pylori et éventuellement test respiratoire.

**d. Autres explorations : [12]**

- Transit du grêle.
- TDM du cavum
- Etude du LCR après cyto centrifugation (si haute malignité, disséminé).

**e. Bilan d'évaluation du terrain :**

ECG, consultation éventuelle de cardiologie, échographie ou scintigraphie cardiaque si anthracyclines prévues.

Les explorations paracliniques nécessaires à l'appréciation de l'état nutritionnel et au dépistage d'insuffisances viscérales (états rénal et cardiaque

en particulier) peuvent modifier les indications thérapeutiques aussi bien chirurgicales que de chimiothérapie, surtout dans les formes de haute malignité. [13]

**Tableau 12 : Bilan à pratiquer lors de la découverte d'un lymphome gastro-intestinal. [12]**

<b>Examen clinique</b>	Âge, poids, taille, index activité selon l'OMS Adénopathies superficielles, foie, rate, ORL Signes généraux
<b>Sang</b>	Hémogramme, biologie hépatique, électrophorèse ± immunofixation des protides, LDH, $\beta$ -2-globuline Sérologies VIH et hépatites virales Phénotypage lymphocytaire (sous-population lymphoïde B monotypique)
<b>Tube digestif</b>	Esogastroduodénoscopie, iléocoloscopie Transit du grêle, voire entéroscopie Échoendoscopie (estomac)
<b>Autres investigations</b>	TDM abdomino-pelvienne et thoracique TEP-scan Fibroscopie et/ou TDM du cavum Biopsie ostéomédullaire LCR étude cyto centrifugation (si haute malignité, disséminé ou Burkitt) ECG avant anthracyclines avec échographie ou fraction d'éjection isotopique

#### **4.3. La classification**

Après un bilan d'extension complet, une stadification de la pathologie est préconisée selon la classification d'Ann Arbor modifiée par MUSSHOFF permet de distinguer les formes localisés (stade IE, IIE1) et les formes disséminées (stade IIE2, IIIE, IVE) selon le tableau suivant :

**Tableau 13 : Classification d'Ann Arbor modifiée. [76]**

<b>Stade I<sub>E</sub></b>	Atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif sans atteinte ganglionnaire.
<b>Stade II<sub>E</sub></b>	Atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif et des ganglions régionaux sans atteinte extra-abdominale : <ul style="list-style-type: none"> <li>- stade II<sub>1E</sub> = atteinte des seuls ganglions contigus ;</li> <li>- stade II<sub>2E</sub> = atteinte des ganglions régionaux non contigus.</li> </ul>
<b>Stade III<sub>E</sub></b>	Atteinte localisée du tube digestif associée à une atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme.
<b>Stade IV</b>	Atteinte d'un ou plusieurs organes extra-ganglionnaires et/ou extra-abdominale avec ou sans atteinte ganglionnaire associée.

La plupart des lymphomes gastriques MALT de bas grade se trouvent au stade clinique IE au moment du diagnostic mais approximativement 20% peuvent essaimer vers les ganglions lymphatiques ou au-delà. Les sites de métastases à distance les plus communs sont l'intestin grêle, la rate et la moelle hématopoïétique.[20]

D'autres classifications mieux adaptées au tube digestif et surtout de l'estomac sont aussi utilisées comme celle du **groupe European Gastro-intestinal lymphoma study groupe (EGILS)** qui s'inspire de la classification TNM. Elle est utile pour le lymphome gastrique exploré par écho-endoscopie afin de codifier l'atteinte pariétale. [12, 35]

**Tableau 14 : classification adaptée au tube digestif notamment estomac et  
élaborée par le groupe européen EGILS. [35]**

<b>T</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-TX : extension non précisée</li> <li>-TO : pas de lymphome</li> <li>-T1m : atteinte muqueuse</li> <li>-T1sm : atteinte s/muqueuse</li> <li>-T2 : atteinte de musculaire muqueuse et s/séreuse</li> <li>-T3 : atteinte de la séreuse</li> <li>-T4 : extension séreuse et au-delà vers les organes de voisinage</li> </ul>
<b>N</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-NX : envahissement ganglionnaire non connu</li> <li>-NO : pas d'envahissement ganglionnaire</li> <li>-N1 : envahissement ganglionnaire régional</li> <li>-N2 : envahissement ganglionnaire abdominal à distance</li> <li>-N3 : envahissement ganglionnaire extra abdominal</li> </ul>
<b>M</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-MX : bilan d'extension non connu</li> <li>-MO : pas d'autre localisation métastatique</li> <li>-M1 : envahissement des tissus non contigus à la lésion digestive (péritoine, plèvre) ou organes (ex : cavum, parotide, annexes oculaires, poumon, foie, sein, autre site gastrointestinal)</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-BX : moelle non explorée</li> <li>-B0 : pas d'atteinte médullaire</li> <li>-B1 : infiltration médullaire</li> </ul>

**Tableau 15 : La répartition du lymphome gastrique primitif selon la classification d'Ann Arbor modifiée par Mushoff.**

<u>Etude</u>	<u>Année</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>Lymphome localisé (IE/IIIE1)</u>	<u>Lymphome disséminé</u>
HAMMEL [99]	1995	24	71%	29%
PINOTTI [99]	1997	39	88%	12%
THIEBLEMONT [99]	2000	158	66%	34%
CONCONI [99]	2003	14	43%	57%
LEVY [99]	2005	21	81%	19%
MARTINELL [99]	2005	27	86%	14%
BALFE [57]	2008	42	64%	36%
A Hmimech [73]	2010	24	42%	58%

Dans notre série, la répartition des patients selon la classification d'Ann Arbor modifié par Mushoff est résumée dans le tableau 18 :

**Tableau 16 : la répartition des patients selon la classification d'Ann Arbor modifié par Mushoff**

<u>Stades</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>Pourcentage</u>
IE	5	45,4%
IIIE	1	9%
IIIIE	1	9%
IVE	2	18%
Non précis	2	18%

## 5. Les diagnostics différentielles

### 5.1. Différence entre un lymphome primitif et secondaire :[55]

Dans un groupe de maladies aussi hétérogènes que le lymphome, la définition d'un lymphome primitif extra ganglionnaire représente un problème crucial, expliquant en une partie la grande variation des taux d'incidence dans la littérature.

En 1961, Dawson et Al ont décrit pour la première fois le lymphome gastro intestinal à l'aide de critères restrictifs tels que la présence d'une lésion prédominante au niveau gastro-intestinal, avec ou sans extension vers les ganglions lymphatiques mais sans envahissement des ganglions distaux et excluant les cas avec présentation leucémique et ceux avec atteinte de la moelle osseuse, la rate ou le foie.

Dans les années 1980 ; Lewin et Hermann ont élargi cette définition en incluant les cas avec présentation splénique et hépatique.

Il existe d'autres définitions plus larges, comme celle proposée par Amore en 1991 définissant un lymphome primitif lorsque, après un bilan complet, le volume de la masse tumorale soit gastro-intestinal à plus de 75% et que la composante ganglionnaire, si elle existe, ne dépasse pas 25% du volume totale de la masse tumorale.

Dans la littérature récente, il est admis que le lymphome gastrique primitif est défini comme tel si le point de départ est gastrique et sans autres localisations antérieurement connues.

### **5.2. Différence entre lymphomes malins a petites cellules et les pseudo-lymphomes :[54]**

Ces lymphomes à petites cellules peuvent revêtir un aspect très voisin d'un pseudo-lymphome ou d'une hyperplasie lymphoïde bénigne. Cette lésion qui peut atteindre de nombreux organes est assez rare au niveau du tube digestif.

Cliniquement, la présentation est identique à celle des lymphomes malins, les aspects de l'opacification barytée ou en endoscopie ne peuvent différencier les deux maladies : ulcération d'aspect bénin, épaissement des plis, masses d'aspect malin ou bénin. En histologie, trois critères de certitude peuvent les différencier, la présence d'une atteinte ganglionnaire, d'une atypie cellulaire marquée affirment le diagnostic de lymphome malin et la présence de centre germinatif affirme le diagnostic de pseudolymphome.

En immunohistochimie, certains lymphomes notamment à petites cellules présentent des immunoglobulines intra-cytoplasmiques dont l'aspect est monoclonal, alors que dans le pseudo-lymphome, les immunoglobulines intra-cytoplasmiques sont d'aspect polyclonal.

### **5.3. Différence entre le lymphome malin a grande cellules et le carcinome indifférencié :**

Le principal diagnostic différentiel des lymphomes à grandes cellules est celui d'un carcinome indifférencié et c'est IHC qui permet de redresser le diagnostic [3].

Deux ou trois marqueurs devraient théoriquement suffire : une pan-cytokératine (CK) (anticorps KLI ou AE1-AE3) et le pan-leucocytaire CD45 (ou un pan-B et un panT) CK + CD 20 + CD3 est à préférer à CK + CD45.

La positivité des anticorps anti-pan-cytokératine dans la plupart des carcinomes indifférenciés (CK+, CD45-), pour les lymphomes non hodgkiniens sont CD45 positifs et CK négatifs.

## **6. Le traitement**

### **6.1. Le but**

Le traitement optimal des lymphomes malins non hodgkiniens primitifs de l'estomac reste à l'heure actuelle controversé, malgré les séries disponibles dans la littérature.

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

Le traitement du lymphome gastrique faisait appel en première intention, il y a quelques années, à la chirurgie du fait de son rôle dans la prévention des complications aiguës liées à cette maladie (perforation, hémorragie...), mais la gastrectomie entraînait une morbidité non négligeable, en particulier par son retentissement sur l'état nutritionnel. [77]

Le traitement non chirurgical constitue actuellement le traitement de première intention en dehors des complications en raison de l'efficacité similaire par rapport à la gastrectomie prouvée par plusieurs études réalisées.

La stratégie thérapeutique dépend du type histologique et le stade évolutif de la maladie.

## 6.2. Les moyens thérapeutiques

### a. La chirurgie :

#### ❖ Les différents types de la gastrectomie [78]

Le type de la résection dépend de la localisation tumorale :

#### ❖ La gastrectomie polaire inférieure :

Est réservée aux tumeurs de la partie distale de l'estomac c'est-à-dire l'antra ou la partie horizontale de la cavité gastrique, elle consiste à réséquer les deux tiers ou 4/5 de l'estomac, la partie mobile du premier duodénum, le grand épiploon avec un curage ganglionnaire du groupe 3, 4, 5 ainsi un curage coronaire stomachique et hépatique (curage D1, 5) afin d'obtenir un staging ganglionnaire suffisant. Le rétablissement de la continuité se fait par une anastomose gastro-jéjunale.

#### ❖ La gastrectomie totale :

Est indiquée pour les tumeurs localisées au tiers supérieur et moyen de l'estomac, ainsi que pour les tumeurs diffuses. L'exérèse intéresse la totalité de l'estomac, la partie mobile du duodénum, la partie terminale de l'œsophage abdominale et le petit et le grand épiploon avec un curage ganglionnaire du groupe 3, 4, 5 et D (1, 5).

Le rétablissement de la continuité est fait par une anastomose oeso-jéjunale sur anse en Y. Pour les tumeurs proximales (2/3 supérieurs), il est indiqué de pratiquer une gastrectomie totale et un curage ganglionnaire monobloc, avec élargissement monobloc de nécessité aux organes de voisinage atteints.

Le traitement d'une localisation proximale par gastrectomie polaire supérieure occasionne une œsophagite par reflux, et une dyspepsie due à un réservoir gastrique trop petit. On pourra donc préférer une gastrectomie totale.

❖ **La gastrectomie totale élargie :**

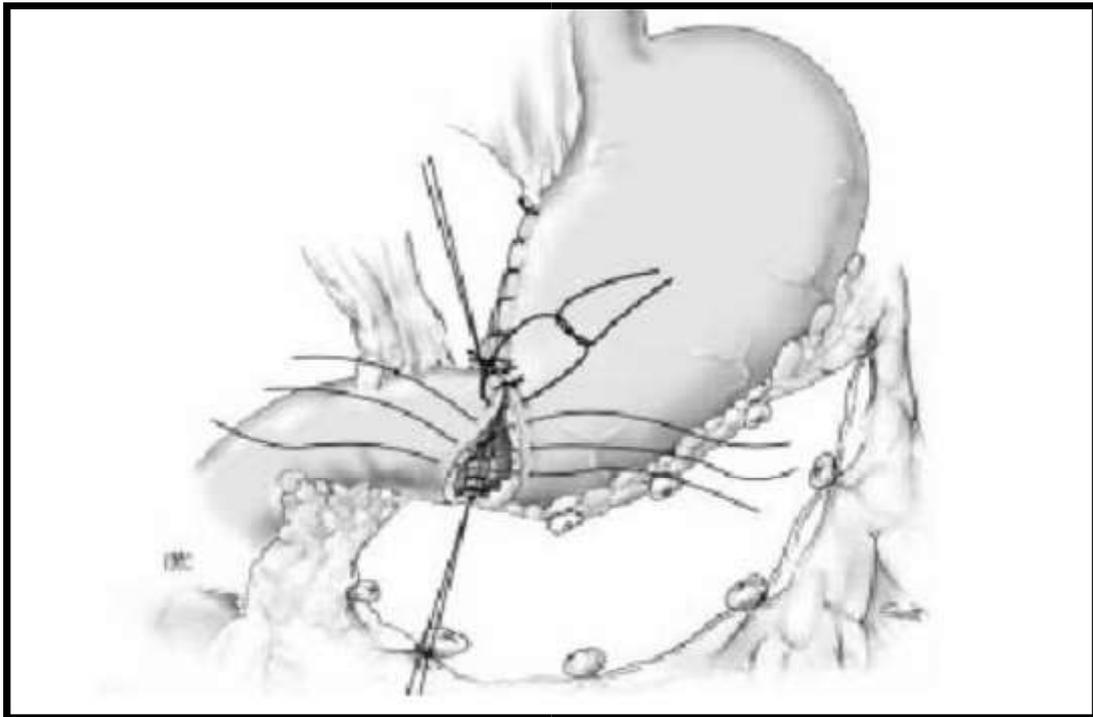
Il s'agit d'une exérèse monobloc de l'estomac, d'une portion de l'œsophage abdominal, du duodénum mobile, de la rate et de la queue du pancréas avec curage ganglionnaire D2, D3. Elle est indiquée en cas d'envahissement de la queue du pancréas ; de même que la colectomie transverse en cas d'envahissement macroscopique, tout dépend du risque opératoire du malade.

❖ **Le curage ganglionnaire [78]**

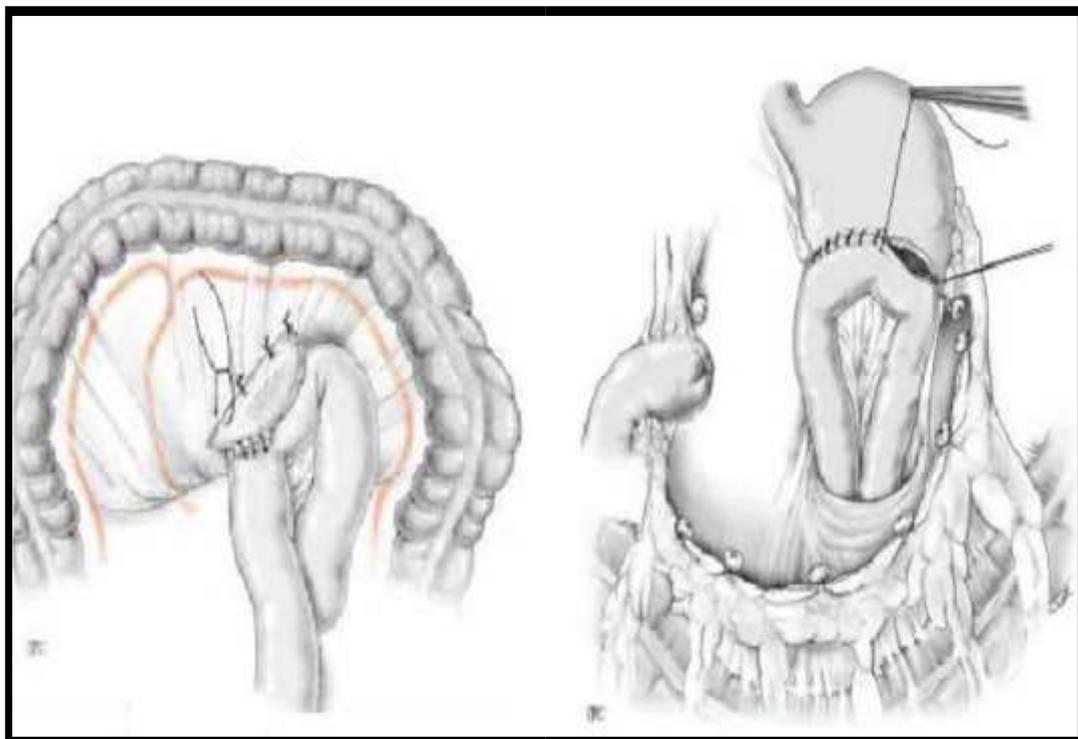
L'envahissement ganglionnaire étant un facteur pronostique majeur, la qualité du curage ganglionnaire est essentielle à la fois pour la classification de la tumeur et pour la qualité carcinologique de l'exérèse.

Les équipes japonaises ont précisément décrit 16 groupes ganglionnaires répartis en 3 régions permettant de définir trois niveaux de curages ganglionnaires qui sont appelés D1, D2, D3 en fonction du type de la gastrectomie.

Le curage (D1, 5) se définit par curage D1 avec curage coronaire stomachique et hépatique, il peut être discuté selon cas par cas.



*Figure 48 . gastrectomie polaire inférieure avec anastomose gastro-jéjunale selon Bilroth I*



*Figure 49 . Gastrectomie polaire inférieure avec anastomose gastro-jéjunale selon Bilroth II*

➤ **Les avantages et les inconvénients du traitement chirurgical [83]**

❖ **Les avantages :**

Laparotomie exploratrice permet :

- D'affirmer ou de confirmer le diagnostic de lymphome non hodgkinien et de préciser exactement son type histologique.
- Permet mieux que tout examen une exploration abdominale et d'apprécier les facteurs pronostiques (taille de la tumeur, envahissement de la séreuse, envahissement ganglionnaire).
- Une exérèse complète des lésions.
- L'exérèse chirurgicale prévient les complications liées à la nécrose tumorale après la chimiothérapie et / ou la radiothérapie.
- L'exérèse chirurgicale seule est susceptible de guérir certains patients, en particulier les formes localisées stades IE et IIE1 de faible grade de malignité.

❖ **Les inconvénients :**

- Une mortalité opératoire et une morbidité inhérente à tout acte chirurgical.
- Des séquelles digestives seront observées, en particulier après une gastrectomie totale.
- Le retard apporté par le geste chirurgical à la mise en route de la chimiothérapie et / ou la radiothérapie.

❖ **Les contre-indications de la chirurgie**

Contre-indications absolues :

- Des métastases diffuses (hépatiques, péritonéales et ganglionnaires sus claviculaires).

- Une cachexie néoplasique.
- Des tares viscérales majeures.
- ❖ **Contre-indications relatives :**
  - Un âge physiologique avancé plus de 80 ans.
  - Des métastases localisées au lobe gauche du foie.
- ❖ **La place de la chirurgie dans le traitement du lymphome gastrique**

La stratégie thérapeutique dans le lymphome gastrique a complètement changé au cours des deux dernières décennies. Ce changement est principalement caractérisé par l'abandon de la chirurgie en faveur du traitement conservateur et l'introduction d'un traitement médical.

Il est devenu évident qu'un traitement conservateur avec la radiothérapie et/ou la chimiothérapie est au moins aussi efficace que la résection chirurgicale et offre en outre l'avantage de la conservation de l'estomac et meilleure qualité de vie. [79]

Historiquement, le traitement du lymphome gastrique primitif a été, pendant très longtemps, basé sur la chirurgie. En effet, la résection chirurgicale suivie de la radio et / ou de la chimiothérapie dépend de la malignité et le statut de la tumeur résiduelle a révélée d'excellents résultats pour les lymphomes gastriques localisés. [79]

Dans l'étude de YOON, la survie à 10 ans sans maladie après la chirurgie seule pour les stades IE et IIE1 de la maladie a été de 100%. [56]

Toutefois, 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 combiné était de 26%. Des complications

sont survenues dans 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. [42]

Pour certains auteurs, l'exérèse chirurgicale de la tumeur était la première étape du traitement, notamment lorsqu'il s'agit de formes localisées. D'autres auteurs estimaient qu'elle n'était pas supérieure au traitement non chirurgical. L'influence de la gastrectomie première sur la survie des malades atteints d'un lymphome non hodgkinien gastrique à grandes cellules n'était pas établie. La gastrectomie seule ou avec chimiothérapie et/ou radiothérapie permettait d'avoir des taux de survie à cinq ans de 90 à 100%. [77]

Dans une étude rétrospective, Lepicard et al ont comparé la gastrectomie subtotale avec chimiothérapie et radiothérapie par rapport à un traitement conservateur associant chimiothérapie et radiothérapie, pour 18 lymphomes non hodgkiniens à grandes cellules primitifs de l'estomac de stade IE et IIE. Les auteurs ont montré dans ce travail que les malades atteints de lymphome non hodgkinien à grandes cellules primitif de l'estomac, la réalisation de gastrectomie de première intention n'améliorait pas la probabilité de survie par rapport à l'association de chimiothérapie et radiothérapie seule. [77]

Liu et al ont comparé la gastrectomie suivie de chimiothérapie à la chimiothérapie seule dans une étude rétrospective incluant 59 patients atteints de lymphome non hodgkinien gastrique localisé de haut grade, 38 patients ont eu une chimiothérapie seule et 21 patients ont eu une chirurgie suivie de

chimiothérapie. Les taux de survie à long terme étaient respectivement de 72,6% et de 77,8%. [77]

Willich et al ont montré que la survie de 3 ans et 5 ans pour les patients traités par la chirurgie étaient de 88% contre 94% et 86% chez les patients traités par le traitement conservateur ( $p = 0,350$ ) indiquant que l'approche opérationnelle n'était pas avantageuse.

Dans une large revue de littérature sortie en 1998 par Stephens and Smith, Le traitement chirurgical était présenté par certains comme la principale forme de traitement et considéré comme nécessaire pour une stadification précise et une protection contre le risque de perforation et le saignement entraîné par la radiothérapie et la chimiothérapie. Toutefois, les séries ont montré que l'incidence de la perforation et du saignement avec un traitement médical est extrêmement faible et varie de 0% à 7%. Ce risque était équivalent à la mortalité chirurgicale (0% à 9%). Une étude qui comprenait 3528 patients de la littérature avait examiné les divers traitements qui ont été utilisés. La majorité des patients avait reçu une chirurgie seule ou en association et il a été montré une amélioration de la survie chez les patients traités sans chirurgie. [33]

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 équivalents à des schémas qui incluent la résection chirurgicale. [33]

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. [28]

Dans des études plus récentes, l'abandon de la chirurgie comme traitement principal est majoritaire, surtout avec l'utilisation du traitement antibiotique (éradication de l'HP) et l'évolution de la chimiothérapie et de la radiothérapie.

Une méta-analyse récente comparant le traitement chirurgical et médical dans 5 études et sur 700 patients, est venue à la conclusion de soutenir une approche systémique. Il existe deux arguments solides pour une telle recommandation : l'égalité des taux de survie à long terme pour les deux stratégies thérapeutiques (chirurgicales et conservatrices) et une meilleure qualité de vie avec un traitement conservateur. Ce dernier a été clairement démontré par un essai prospectif randomisé avec un suivi de 10 ans. [81]

La revue de littérature de Psyrris et al a confirmé que la préservation de l'estomac par la chimiothérapie combinée ou non avec une radiothérapie peut donner des résultats égaux à la chirurgie et que la chirurgie doit être réservée aux cas urgents ou résistants aux autres traitements. [82]

Une étude récente réalisée montre la réduction du taux de chirurgie par ajout de rituximab à la chimiothérapie sans augmentation de la mortalité précoce, cette étude est réalisée sur 5 814 patients atteints de lymphome gastrique diffus à grandes cellules B comprenait 4 124 patients diagnostiqués avant 2006 et 1 690 patients atteints de lymphome gastrique diffus à grandes cellules B diagnostiqués après 2006. Au total, 1 088 (18,7%) ont été traité par la chirurgie pendant cette période, la proportion de patients atteints de

lymphome gastrique diffus à grandes cellules B traités par la chirurgie a nettement diminué de 63% en 1983 (34 patients sur 54) à 7,6% (19 sur 250) en 2012. [80]

L'analyse des tendances de Join-point a révélé que la plus forte baisse était vue entre 2000 et 2010 (figures 54-55).

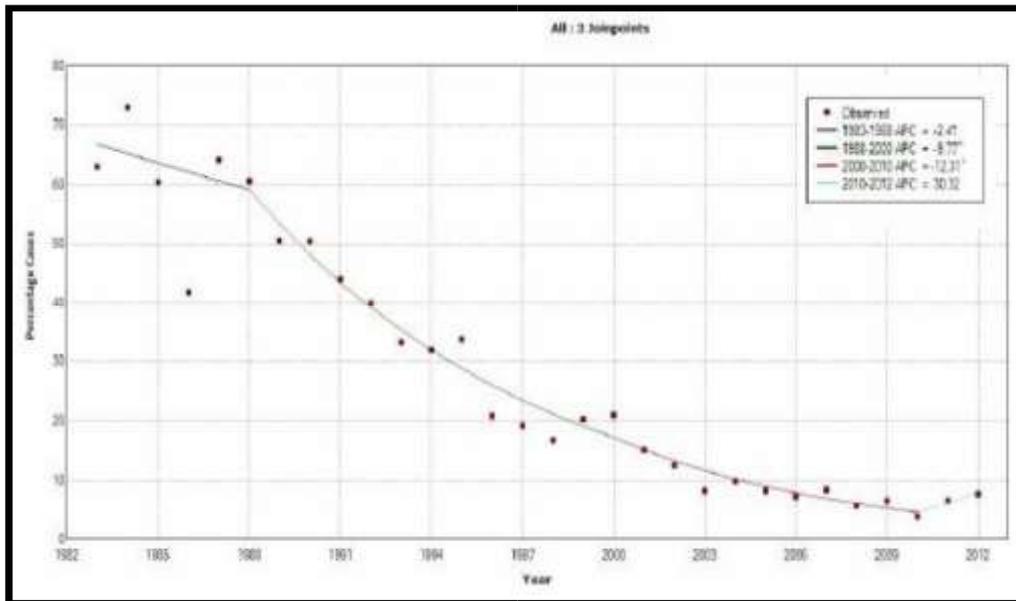


Figure 50 .Tendance de la chirurgie du lymphome gastrique à grande cellule B entre 1983-2012. [80]

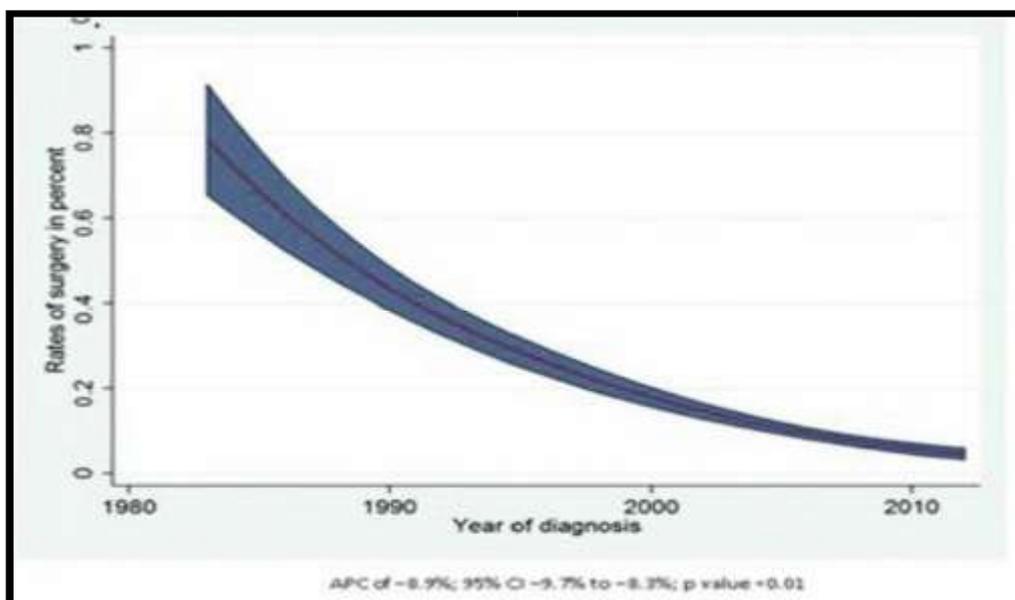


Figure 51. la diminution du taux de la pratique chirurgicale du lymphome gastrique diffus à grandes cellules B entre 1983-2012. [80]

**b. Le traitement éradicateur de L'HP :**

À l'heure actuelle, la thérapie initiale la plus largement acceptée de la maladie localisée vise à l'éradication de HP en utilisant des schémas associant des antibiotiques et des inhibiteurs de pompe à protons. [28]

La preuve la plus convaincante que l'infection à *H. pylori* provoque un lymphome gastrique du MALT provient de la démonstration que l'éradication de *H. pylori* entraîne une régression des lymphomes gastriques du MALT. En 1993, Wotherspoon et al ont été les premiers à signaler la régression du lymphome du MALT de bas grade chez 5 des 6 patients après l'éradication de *H. pylori*. [42]

La conduite à tenir pour le lymphome gastrique primitif du MALT proposée par la fédération francophone de cancérologie digestive est : [75]

- L'écho endoscopie initiale et le statut *H. pylori* (histologie et ou sérologie) qui donnent la valeur pronostique et prédictive de la réponse du lymphome à l'éradication de la bactérie.
- Trithérapie pour éradication de la bactérie de 7 jours, voire 14 jours (par 24 heures en deux prises : IPP x 2, amoxicilline 1 g x 2, clarithromycine 500 mg x 2). En cas d'échec faire un antibiogramme ou remplacer la clarithromycine par le métronidazole.
- Contrôle à 1 mois après traitement vérifiant l'absence de progression endoscopique du lymphome et de la bonne éradication de l'*H. pylori*.
- Contrôle endoscopique et écho-endoscopique tous les 4 mois pendant 1 an puis une fois tous les 6 mois la deuxième année puis tous les ans.

- La rémission complète est appréciée endoscopiquement et écho-endoscopiquement mais est évaluée à l'histologie : disparition de toute cellule morphologiquement lymphomateuse à 18 mois (médiane de survenue de la rémission 6 mois ; extrêmes de 3 à 18 mois). La rémission ne peut être affirmée qu'après au moins deux contrôles successifs négatifs.

Le traitement antibiotique associé à un traitement par inhibiteur de la pompe à protons pour les stades localisés IE et IIE permettent de guérir environ 75% des patients. Après antibiothérapie, la réponse tumorale peut être lente, nécessitant un suivi jusqu'à 24 mois. [84]

En absence d'infection à H. Pylori associée, la réponse au traitement d'éradication de l'HP est dans 15,5% [51] avec un taux de rémission après antibiothérapie est peu élevé, de l'ordre de 15 à 33%. [84]

La présence d'une translocation t (11, 18) au sein des cellules tumorales est observée dans 20 à 30% des cas. Elle est associée à un taux de récurrence de la maladie plus élevé après éradication d'H. Pylori. Cette translocation est également associée à un taux de réponse moins élevé après monochimiothérapie orale par un alkylant, mais pas par le rituximab [50], ce qui fait considérer d'emblée un traitement par la radio ou chimio/immunothérapie. [85]

En cas de persistance du lymphome après éradication d'H.pylori, un traitement par radiothérapie ou une immuno-chimiothérapie est proposé. Par ailleurs la chirurgie n'est plus réservée qu'aux complications du lymphome de MALT : hémorragie digestive foudroyante, perforation.

Dans l'essai randomisé IELSG, un traitement associant une chimiothérapie orale par chlorambucil et du rituximab était significativement associé à un taux de rémission complète plus élevé et à une probabilité de survie sans événement à 5 ans plus importante qu'un traitement par chlorambucil seul.

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

Dans une analyse poolée d'études publiées portant sur 315 patients en situation de non-réponse après éradication d'H.pylori, Zullo et al ont observé que les patients irradiés avaient un taux de rémission comparable à ceux traités par la chirurgie mais supérieur à ceux pris en charge par la chimiothérapie. [84]

En résumé, les patients atteints de lymphome du MALT de bas grade de stade IE doivent être traités par un traitement médical visant l'éradication de l'H.pylori et suivi par un contrôle endoscopique. Si l'éradication de H. pylori échoue, une deuxième cure de traitement devrait être envisagée. Les patients avec une atteinte ganglionnaire (stade IIE) ou t (11 ; 18) peuvent également être traités par l'antibiotique, mais sont à risque élevé d'échec.

Ces patients à haut risque sont des candidats pour la radiothérapie primaire et / ou la chimiothérapie précoce dans le cadre de leur traitement. Les patients de stade IIIE et IVE de la maladie ont encore moins de succès avec le traitement d'éradication de l'H.Pylori seule. Ces patients doivent passer à

une radiothérapie et/ou une chimiothérapie en même temps que la thérapie d'éradication de *H. pylori*.

**Tableau 17 : Les études traitant le lymphome de MALT de bas grade par l'éradication de l'HP. [36]**

<u>Auteur</u>	<u>Année</u>	<u>Nombre des patients</u>	<u>Taux de rémission complète (%)</u>
Pinotti	1997	44	30
Weston	1999	58	40
Urakami	2000	44	42
Savio	2000	76	71
De Jong	2001	23	13
Ruskoné-Foumestaux	2001	44	19
Fischbach	2004	88	73
Takenaka	2004	33	26
Nakamura	2005	96	62
Wundisch	2005	120	96
Akamastu	2006	47	30
Terai	2008	74	66
Hancock	2009	199	92
Stathis	2009	102	66
Onco	2010	58	48
Yapes	2012	50	33
Nakamura	2012	420	323
Choi	2013	56	40
Ryu	2014	48	36

**c. 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 la chimiothérapie intensive seulement : la survie d'un sous-groupe de patients atteints de LNH provenant principalement au niveau gastro-intestinal (environ 15%) n'était pas différente de celle des autres patients. Après cette étude, un concept a été publié selon lequel, les lymphomes gastrointestinaux 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 avec la chimiothérapie seule. [28]

Ainsi l'efficacité de la chimiothérapie seule dans les stades avancés a alors entraîné une révision critique du rôle de la chirurgie dans les stades localisés. [28]

Selon une revue de littérature publiée en 2010 par Raderer et Boer sur le rôle de la chimiothérapie dans le traitement des lymphomes gastriques, la chimiothérapie est une bonne option de traitement pour les cas HP négatifs et les cas HP positifs résistants au traitement antibiotique. Cependant, il y a seulement quelques études prospectives sur l'efficacité de la chimiothérapie et des combinaisons thérapeutiques dans le traitement du lymphome de MALT localisé et avancé, et un régime de chimiothérapie standard n'a pas été établi. Par conséquent, le choix du traitement doit être fait d'une manière adaptée aux patients. [86]

Plusieurs options ont été étudiées :

❖ Le traitement par les **agents alkylants** (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) semble être résistant à la voie orale avec 10 % seulement de rémissions durables à long terme. Cette conclusion semble être un inconvénient majeur pour l'utilisation des agents alkylants chez les patients en échec de traitement antibiotique, comme la plupart de ces non-répondeurs auront probablement la translocation t (11,18) (q21 ; q21). Hancock et al ont démontré que le traitement supplémentaire avec le Chlorambucil après éradication de H. pylori n'a pas prévenu la récurrence du lymphome de MALT gastrique localisé.

❖ **Les Analogues de nucléosides** ont été associés à une activité des lymphocytes T qui constitue un mécanisme supplémentaire intéressant 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 consistant à l'utilisation de 2chlorodeoxyadenosin (2CdA) chez les patients atteints de lymphome du MALT a été lancée. Sur les 26 patients inclus dans l'étude, 19 malades 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.

Une réévaluation récente de tous les patients après un suivi moyen de 72 mois a montré que ce taux de réponse impressionnant a été maintenu au cours de cette période d'observation, et que tous les patients sont restés en rémission complète. La toxicité a été modérée, surtout hématologique

(nécessitant une réduction de dose) et intéressant un faible pourcentage de patients. Les résultats obtenus avec ce composé sont convaincants et représentent les données les plus solides à ce jour. [86]

❖ L'**oxaliplatine** semble être efficace chez les patients atteints de lymphome du MALT, soit comme agent unique ou lorsqu'il est administré en combinaison avec d'autres médicaments. Cependant, la population atteinte de lymphome du MALT gastrique a été relativement faible dans toutes les études, ne permettant pas d'établir des recommandations sans nouvelles études, notamment avec un plus grand nombre de patients atteints [86].

Actuellement, une seule étude prospective randomisée et contrôlée incluant 241, patients étudie le protocole **CHOP suivi de CVP** (dose standard cyclophosphamide, vincristine doxorubicine plus prednisone et à des intervalles de 21 jours + cyclophosphamide iv 1000 mg/m<sup>2</sup>, vincristine deux mg le jour 1, et de la prednisone par voie orale 60 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1– 5, à des intervalles de 14 jours) et ce comparant à la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Tous les patients analysés avaient une rémission complète à la forme respective du traitement. Après un suivi médian de 7,5 ans, la survie sans maladie était de 87% avec la chimiothérapie par rapport à la radiothérapie (52%) et la chirurgie (52%). 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 combinaison de **mitoxantrone, chlorambucil 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%. [86]

❖ Le **rituximab** est anticorps monoclonal qui cible les antigènes CD20 des lymphocytes B a obtenu l'approbation de la Food and Drug Administration et un brevet pour le traitement du lymphome non hodgkinien (NHL) en 1997. Une étude de Coiffier et al a démontré que rituximab en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et de la prednisone (CHOP) a montré une amélioration de la survie globale (70% contre 57%), survie sans événement (57% contre 38%) et réponse complète (52% contre 37%) par rapport à CHOP seul chez les patients âgés atteints du lymphome diffus à grandes cellules B. [80]

Dans une étude du groupe des Lymphomes de l'Adulte de 2005, il a été montré que la réponse complète (47,5% contre 28%), survie sans événement (47% contre 29%), survie sans progression (54% contre 30%), survie sans maladie (66% contre 45%) et la survie globale (58% contre 45%) étaient statistiquement significatif tout en faveur de rituximab-CHOP sur CHOP seul [13].

Une autre étude de Habermann et al publié en 2006 a montré que le rituximab administré comme induction ou entretien avec la chimiothérapie CHOP a considérablement prolongé la survie sans échec (53% contre 46%) chez les patients plus âgés atteint du lymphome diffus à grandes cellules B par rapport à ceux qui ont reçu CHOP seul. Le rituximab avec la chimiothérapie CHOP ont également démontré leur efficacité dans le traitement du lymphome gastrique diffus à grandes cellules B. [80]

❖ Le **Bortezomib** a été utilisé dans une étude récente portant sur seulement 4 malades ce qui rend l'interprétation des résultats (80% de rémission complète) prématurée. [86]

En conclusion, la plupart des études récentes favorisent le traitement par la chimiothérapie en première ligne, mais toutes les revues de littérature insistent sur le manque d'études prospectives concluantes se qui rend le choix entre les options de thérapie locales (radiothérapie ou la chirurgie) et de nature systémique (chimiothérapie et immunothérapie) 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). [28]

Le protocole recommandé actuellement est : [35]

- **Chimiothérapies et Immunothérapie pour les lymphomes non**
- **Hodgkiniens de faible malignité à petites cellules** : +Protocoles incluant **rituximab-chlorambucil**
  - **Phase d'induction** : rituximab (Mabthera®) hebdomadaire 375mg/m<sup>2</sup> x 4 injections (de S1 à S4) associée à du chlorambucil 6mg/m<sup>2</sup> / jour pendant 6 semaines avec évaluation thérapeutique durant de la 7<sup>ème</sup> à la 8<sup>ème</sup> semaine.
  - **Phase de consolidation** : 4 cures mensuelles comportant chacune une perfusion de rituximab à J1 avec la prise de chlorambucil 6mg/m<sup>2</sup> /jour pendant 2 semaines tous les mois avec une surveillance par la numération formule sanguine est nécessaire pour l'adaptation des doses en conseillant une boisson abondante.
- **Chimiothérapie + Immunothérapie pour les lymphomes diffus à grandes cellules B dits de haute malignité** : 6 à 8 cycles répétés à intervalle de trois semaines.

**+R-CHOP :**

- CYCLOPHOSPHAMIDE 750mg/m<sup>2</sup> IV J1
- DOXORUBICINE 50mg/m<sup>2</sup> IV J1 (après vérification d'une bonne fonction myocardique)
- VINCRISTINE 1,4mg/m<sup>2</sup> IV J1 sans dépasser la dose de 2mg
- PREDNISONNE 60mg/m<sup>2</sup> po J1 à J5
- RITUXIMAB (Mabthera®) 375mg/m<sup>2</sup>. : Débits de perfusion (selon tables) adaptés au n° de cure et à la surface corporelle. Administré en J1 avec le CHOP ou JO.

**+R-Mini CHOP (sujet âgé) :**

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

**+Adaptation des doses :**

- Traitement repris à doses pleines si PN > 1,5 x 10<sup>9</sup>/l et plaquettes > 100 x 10<sup>9</sup>/l, sinon report.
- En prophylaxie primaire ou secondaire si neutropénie sévère (< 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) a fortiori si compliqué d'un épisode fébrile, utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou réduction de la

dose en fonction du contexte : âge, état nutritionnel, intention curative ou palliative.

Auteur	N patient	Stage I II Vs III IV	Protocole	Résultats
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% <sup>a</sup>	Rituximab	CR = 29%, PR = 35%
Martinelli	27	86%/14%	Rituximab	CR = 46%, PR = 31%
Raderer	7	57%/43%	R-CHOP/R-CNOP	CR = 100%

Figure 52 .chimiothérapie et lymphome gastrique dans les différentes études. [86]

#### d. La radiothérapie :

Les LNH de faible malignité à petites cellules sont sensibles à de faible dose de radiothérapie. Pour les lymphomes gastriques localisés, la radiothérapie exclusive en cas d'échec du traitement antibiotique donne de très bons résultats sans effets secondaires à long terme : les premiers résultats publiés sur des séries essentiellement rétrospectives concernent des effectifs

limités (n= 6 à 20 lymphomes gastriques du MALT) avec un taux de rémission complète de 96 à 100 % pour une médiane de suivi entre 1,3 et 4,1 ans (Gobbi, 2009, Tomita, 2009, Tsang, 2003, Vrieling, 2008, Wirth, 2013).

Les excellents résultats et l'innocuité de la radiothérapie à faible dose, 30 Gy, viennent d'être confirmés par l'étude prospective du GELD/FFCD pour un suivi à long terme (médiane de 4,9 ans) chez 53 patients avec un taux de réponse de 98 % et une survie globale liée au lymphome de 94 %. [35]

Dans une étude réalisée à partir du registre américain surveillance, Epidemiology, and end results Program (SEER-Medicare), une radiothérapie était associée à un meilleur taux de probabilité de survie spécifique chez des patients âgés atteints d'un lymphome gastrique de stade IE par rapport à une chimiothérapie, avec un taux de mortalité spécifique respectivement 5% contre 19%. [84]

Dans une analyse poolé d'études publiées portant sur 315 patients en situation de non-réponse après éradication d'H.pylori, Zullo et al ont observé que les patients irradiés avaient un taux de rémission comparable à ceux traités par la chirurgie (97,3% vs 92,5%) mais supérieur à ceux pris en charge par chimiothérapie (97,3% vs 85,3%). [84]

La dose recommandée en radiothérapie conformationnelle est de 30 Gy en fractionnement classique (1,8 à 2 Gy/séance et 5 séances par semaine) sur le volume gastrique et les aires ganglionnaires périgastriques. [35]

### **Le protocole de la radiothérapie du lymphome gastrique. [35]**

#### **➤ Technique d'irradiation**

- 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 ces faisceaux sera aidée par la technique conformationnelle

- Tous les faisceaux devront être 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'antrum incluse (le lymphome gastrique, en particulier ceux de la zone marginale du MALT étant une maladie plurifocale)
- Aires ganglionnaires péri gastriques.

➤ **Technique conformationnelle**

- Malade en position de traitement
- Axes de références définis
- Scanner : réaliser des coupes tous les 1 cm, 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'antrum
- L'opacification de l'estomac se fera en faisant avaler au patient une très petite quantité de liquide de contraste (20 à 30cc). Une plus grande quantité conduit à une augmentation du volume gastrique et donc à une surestimation du volume cible :
  - ▲ GTV (volume tumoral macroscopique) : estomac à partir du cardia et en incluant l'ensemble de l'antrum.
  - ▲ CTV (volume tumoral clinique : volume cible anatomo-clinique) : 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 (Jpn J Surg, 1981 ; 11 :127–139 et Marescaux J, Evard S. EMC techniques chirurgicales–appareil digestif, 1997, 40 :32)

▲ PTV (volume tumoral prévisionnel) : on réalisera une marge de 1 cm autour du GTV

- Organes critiques à contourner : reins, foie. Des histogrammes dose–volumes pour chacun de 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 extraganglionnaires de la zone marginale du MALT : 30 Gy

➤ **Fractionnement** 1.8 à 2 Gy/séance : 5 séances par semaine  
Prescription d'anti-HT3 et d'inhibiteurs de la pompe à protons.

**e. Nouvelles thérapies**

De nouvelles thérapies sont en cours d'évaluation. La radioimmunothérapie (RIT dans le traitement du lymphome gastrique de bas grade) et le Zevalin (un nouveau composé comprenant ibritumomab et qui a démontré une efficacité dans le LNH folliculaire et diffus à grandes cellules B ainsi que dans des cas résistants ou réfractaires au rituximab) sont évoqués

par certaines études. Ces traitements doivent être évalués par des études prospectives randomisées. [28]

### **6.3. Les indications :**

#### **a. Les lymphomes gastriques de la zone marginale du MALT**

Il s'agit essentiellement de LG localisé (96%). Dans près de 80%, le lien avec une infection chronique à HP a été établi ce qui a amené à proposer en première intention une éradication de la bactérie. [87]

L'éradication de H. pylori est le premier choix de traitement dans tous les cas de lymphome gastrique du MALT quel que soit le statut de H. pylori et le stade de lymphome. [81]

Une méta-analyse récente a montré qu'une régression complète du lymphome peut être obtenue chez 77,5% des patients atteints de lymphome gastrique MALT de stades IE et IIE après une éradication réussie de la bactérie. Les rechutes se produisent dans environ 7% des cas et une transformation en lymphome de haut grade représente un événement extrêmement rare. [81]

#### **➤ Traitement en cas de résistance à antibiothérapie ou Hp négatif**

Il n'y a pas de consensus pour la gestion des lymphomes résistants aux antibiotiques ou pour les cas de H. pylori-négatifs. Ce dernier groupe de patients ne répondent généralement pas aux antibiotiques. Un choix peut être fait entre les approches thérapeutiques classiques. [82]

La radiothérapie offre une option curative aux patients qui ne répondent pas à l'éradication de H. pylori. Une radiothérapie de champ impliqué avec 40 Gy est recommandée au stade IE, des doses de 30-40 Gy sont recommandées aux stades IIE1 et IIE2, respectivement [81].

Les premiers résultats publiés concernent des effectifs limités avec un taux de réponse situé entre 93 et 100% et une survie globale de 96 à 100%. [3]

Dans certains pays européens, la chimiothérapie est considérée comme une alternative à la radiothérapie dans le lymphome MALT des stades IE / IIE. Dans d'autres pays comme l'Allemagne, la chimiothérapie est limitée au lymphome MALT dans les stades disséminés IIIE et IVE. Il faut souligner qu'il n'existe actuellement aucune chimiothérapie standard généralement acceptée dans le lymphome MALT gastrique. Les candidats possibles comprennent une combinaison de l'anticorps anti-CD20 rituximab avec COP, CHOP, bendamustine ou fludarabine plus cyclophosphamide. [81]

➤ **Traitement du lymphome de Malt disséminé**

Le lymphome gastrique de type MALT est rarement présent à un stade avancé. La chimiothérapie (en monothérapie ou en association) est le traitement de choix dans la plupart des cas. [82, 28]

Parmi les schémas thérapeutiques proposés on trouve le protocole CHOP ± anti-CD20 (rituximab), la radiothérapie locorégionale a été indiquée dans des cas bien précis. [82]

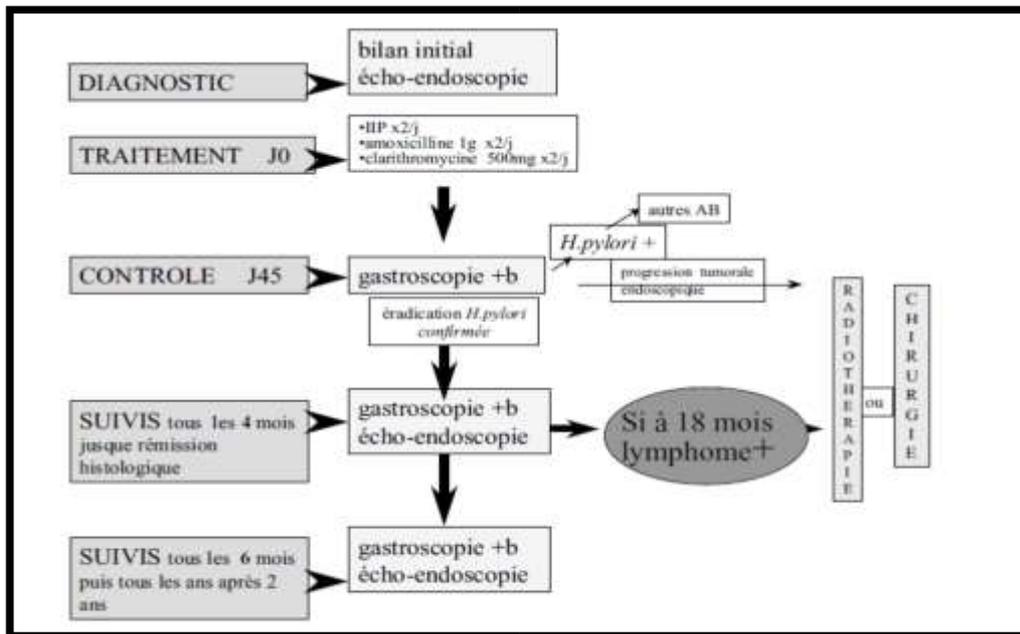


Figure 53 . Schéma de la prise en charge du lymphome gastrique du Malt. [16]

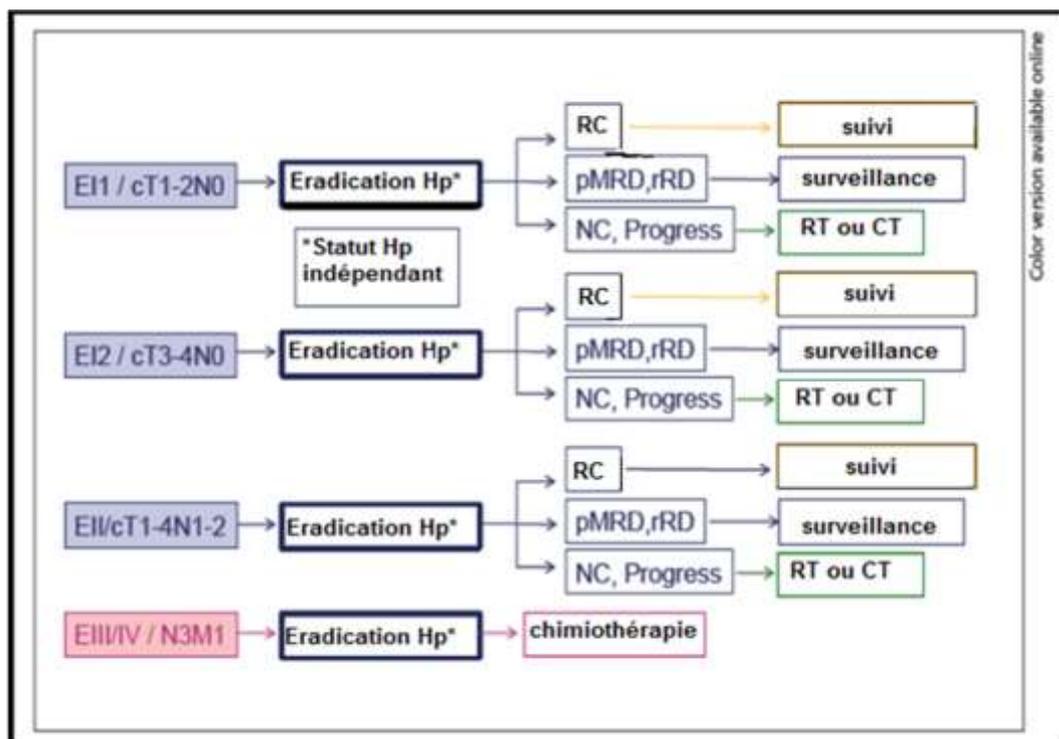


Figure 54 . traitement du lymphome gastrique MALT. Ligne directrice allemande S3 2009 et rapport de consensus EGILS 2011. [81]

RC : rémission complète, pMRD : probable maladie résiduelle minime, rRD : maladie résiduelle avec signes de régression, NC Progress : progression, RT : radiothérapie, CT : chimiothérapie

**b. Les lymphomes gastriques de haut grade de malignité :**

La chimiothérapie est le traitement de référence. Il s'agit de tumeurs disséminées ou d'extension locorégionale importante pour lesquelles la chimiothérapie doit être d'emblée entreprise avec, en cas de masse résiduelle, possibilité d'exérèse secondaire ou de radiothérapie.

L'indication chirurgicale est indiscutable en cas de complication inaugurale telle qu'une perforation ou une hémorragie. [14]

Pour les formes localisées extensives avec atteinte ganglionnaire locorégionale, l'intérêt de la résection chirurgicale première est controversé : inutile pour certains, elle améliorerait le pronostic pour d'autres, notamment en diminuant le risque mal évalué, de perforation ou hémorragie sous chimiothérapie ou radiothérapie. [14]

➤ **Les lymphomes gastriques diffus à grandes cellules B stade IE–IIE1**  
[88]

Le régime standard du lymphome gastrique diffus à grandes cellules B dans les premiers stades (IE et IIE1) est le rituximab en association à la chimiothérapie contenant des anthracyclines, par exemple CHOP (cyclophosphamide,

hydroxydaunomycine (¼ d'oxydropine), vincristine et prednisone). Il est probable qu'un nombre limité de cycles de chimiothérapie (3–4 cycles) avec une radiothérapie supplémentaire soit suffisant pour obtenir une rémission complète durable comme cela a été démontré dans le lymphome ganglionnaire diffus à grandes cellules B. Bien que des résultats excellents puissent être obtenus avec une résection gastrique associée à une chimiothérapie ou une

radiothérapie, la chirurgie n'est plus considérée comme un traitement standard.

Les patients atteints de lésions gastriques plus limitées (diamètre inférieur à 5 cm) ont été traités avec une radiothérapie seule dans le passé, mais aujourd'hui, ces patients sont également traités par un traitement combiné, c'est-à-dire la chimiothérapie et la radiothérapie.

Le rôle précis de la radiothérapie dans le lymphome gastrique diffus à grandes cellules B est encore à l'étude, car la plupart des données dans la littérature proviennent d'études rétrospectives. Dans les traitements généraux, le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B au stade précoce est favorable ; avec des régimes thérapeutiques différents, une rémission complète peut être obtenue chez 80 à 90% des patients et une survie à cinq ans d'environ 80% peut être attendue.

➤ **Les lymphomes gastriques diffus à grandes cellules B stade IIE2-IVE**  
[88]

Les patients présentant le lymphome gastrique à grandes cellules B en stade avancé (stade IIE2-IVE), la chimiothérapie est clairement le traitement de choix. La radiothérapie peut être indiquée en cas de rémission partielle après la chimiothérapie. Bien que chez ces patients, une rémission complète doit être obtenue dans 60 à 70%, la survie à cinq ans est nettement inférieure par rapport aux stades IE et IIE1 (environ 40%)

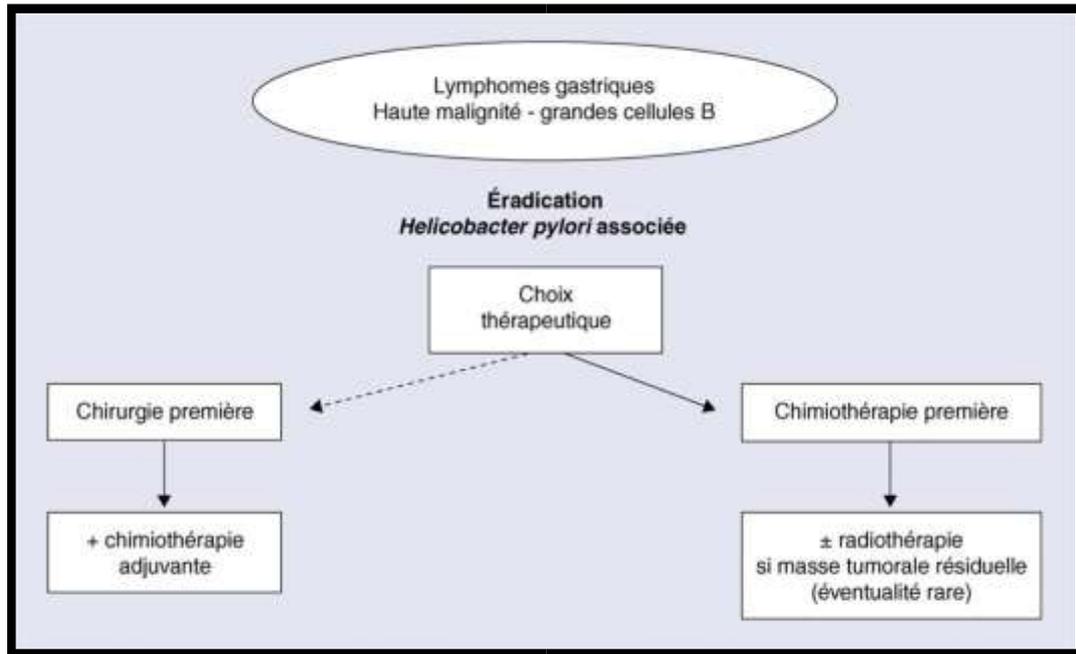


Figure 55 . traitement des lymphomes gastriques de haute malignité à grandes cellules B. [87]

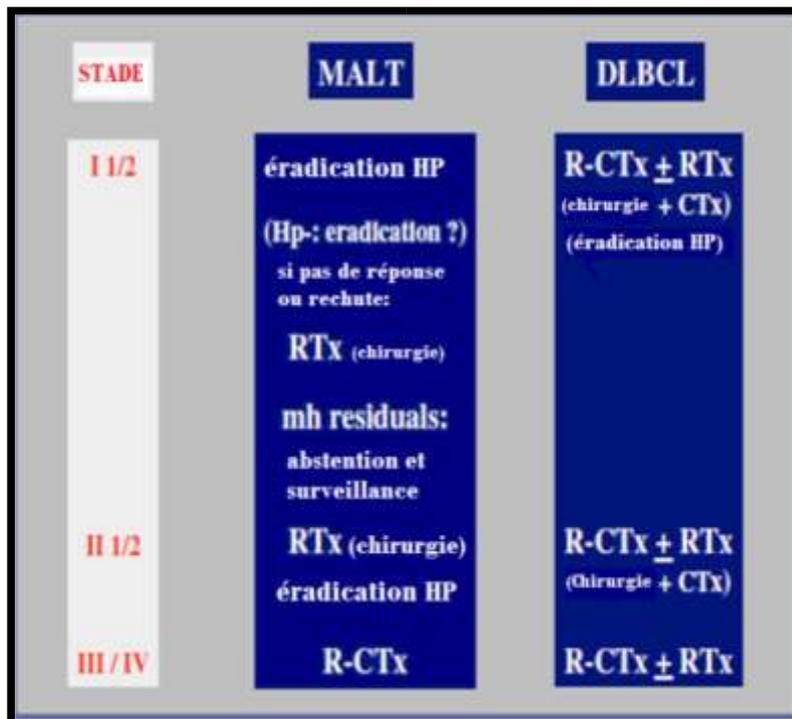


Figure 56 . Les indications thérapeutiques des lymphomes gastriques primitifs selon W. Fischbach. [79]

R : Rituximab—RTx : radiothérapie—CTx : chimiothérapie

Mh residuals : résidu histologique malin

## 7. La surveillance :

### 7.1. L'évaluation et définition de la réponse au traitement :

Les méthodes d'évaluation ont consisté en un examen clinique, une endoscopie digestive avec une biopsie gastrique ainsi qu'une imagerie réalisée après 3 cycles de traitement.

#### a. L'évaluation radiologique et endoscopique [89]

**La réponse complète (RC)** se définit par une disparition de toutes les masses tumorales mesurables initialement, la disparition de l'infiltration lymphomateuse sur les biopsies endoscopiques multiples, l'absence de nouvelles lésions confirmées à quatre semaines plus tard.

**La réponse partielle (RP)** se définit par une réduction du volume tumoral supérieur à 50% du volume initial, en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres confirmé à quatre semaines plus tard.

**La stabilité tumorale (SD)** est une diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle et/ou augmentation tumorale, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres depuis le début du traitement.

**La progression tumorale (PD)** est une augmentation d'au moins 20% de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres, rapportée depuis le début du traitement, ou apparition d'une ou des plusieurs nouvelles lésions.

#### b. L'évaluation histologique

Afin d'évaluer au mieux la réponse histologique, un score a été mis au point par le groupe d'études des lymphomes de l'adulte (GELA), il se base sur

3 éléments : l'infiltrat lymphoïde, les lésions lympho-épithéliales et les modifications du stroma.

Quatre scores de réponse sont ainsi définis : la réponse complète, probable maladie résiduelle minime, maladie résiduelle « répondante », pas de modifications. Les deux premiers scores correspondent à une rémission complète, le troisième score signifie qu'il existe une réponse que l'on peut qualifier de partielle mais qui nécessite une surveillance, le quatrième score signifie l'échec du traitement et la persistance du lymphome. [93]

**Tableau 18 : Score histologique du GELA pour l'évaluation post-thérapeutique des lymphomes gastrique du MALT. D'après copie-Bergman et Al. [69]**

Grade	Infiltrat lymphoïde	Lésions lymphoépithéliales	Modifications du chorion
Rémission histologique complète	Absent ou lymphocytes et Plasmocytes dispersés dans Muqueuse	Absentes	Normal et/ou fibrose
Probable maladie résiduelle minime	Agrégats ou nodules lymphoïdes dans muqueuse/ musculaire muqueuse et/ou sous-muqueuse	Absentes	Fibrose
Maladie résiduelle avec signes de régression	Dense diffus ou nodulaire s'infiltrant entre les glandes	Rares ou absentes	Fibrose
Pas de changement	Dense diffus ou nodulaire	Présentes, «peuvent être absentes»	Pas de changement

## **7.2. La surveillance post-thérapeutique**

Une fois la rémission obtenue, la surveillance doit permettre de dépister les deux risques principaux : la récurrence du lymphome et l'apparition d'un cancer gastrique, et à surveiller les complications tardives du traitement.

### **a. La surveillance des rechutes**

Un suivi régulier après l'antibiotique 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.

Un examen endoscopique avec biopsies multiples doit être fait 3 à 6 mois après l'éradication HP pour évaluer la régression du lymphome, répété tous les 6 mois pendant 2 ans puis chaque année, pour surveiller la rémission histologique.

L'échographie endoscopique est très utile dans la stadification initiale et en cas de suspicion de rechute et elle permet de fournir des renseignements importants au cours du suivi.

Pour les histologies agressives, l'évaluation régulière clinique et la numération globulaire et de la chimie sanguine sont prévues, avec un scanner tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans et tous les 6 mois pendant 3 ans par la suite. La surveillance par PET scan peut être discutée, si les résultats sont positifs au moment du diagnostic il devrait être répété jusqu'à preuve de rémission complète ou de rechute. [28]

La fédération francophone de cancérologie digestive a proposé un schéma de surveillance : [75]

➤ **Évaluation de la réponse au traitement**

• **Pour les lymphomes gastriques localisés de faible degré de malignité au statut *H. pylori* positif :**

- 4 semaines après la fin du traitement d'éradication : gastroscopie + biopsies pour vérifier l'éradication de *H. pylori* et l'absence d'évolutivité du lymphome, + test respiratoire éventuel.
- Si pas d'éradication de l'*H. Pylori* : nouveau traitement de 14 jours (en fonction de l'antibiogramme)
- À 4 mois : gastroscopie + biopsies +/- écho-endoscopie
  - ▲ 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 +/- écho-endoscopie pendant 1 an, puis tous les ans pendant 10 ans.

➤ **Pour les lymphomes gastriques localisés de faible degré de malignité statut *H. Pylori* négatif :**

- 4 mois après radiothérapie ou chimiothérapie :
  - ▲ Bilan précoce, intermédiaire, aux 2/3 de la CT : car si non efficace : traitement de rattrapage.

- À la fin de la chimiothérapie :

➤ **Surveillance ultérieure**

Les bilans de surveillance se feront ensuite : tous les 6 mois pendant 1 an puis tous les ans pendant au moins 10 ans.

➤ **Description du bilan :**

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

**b. La surveillance des effets secondaires du traitement**

➤ **Les complications et effets secondaires de la gastrectomie [91,92]**

Les gastrectomies, partielles ou totales, sont marquées d'une morbidité et d'une mortalité significative due aux complications péri-opératoires et aux troubles fonctionnels postopératoires. [91]

➤ **Les accidents per-opératoires**

❖ **Hémorragie per-opératoire :**

- Hémorragie par lâchage de la suture vasculaire.
- Hémorragie parenchymateuse : les manœuvres de dissection de l'estomac imposent l'écartement de la rate et du foie pouvant être responsables des plaies parenchymateuses à l'origine de saignement pouvant être foudroyant.

- Hémorragie de la tranche de résection ou de l'anastomose.

❖ Nécroses digestives :

- Nécrose gastrique après gastrectomie subtotale : cet accident peu fréquent se rencontre après la réalisation d'une gastrectomie des deux tiers ou des quatre cinquièmes.

➤ **Les complications postopératoires précoces**

Elles surviennent dans la période péri-opératoire allant jusqu'aux trentième ou soixantième jours postopératoires selon les auteurs. Elles touchent 10 à 30% des patients.

- Hémorragie intra-péritonéale.
- Hémorragie digestive : survient dans 1 à 2,5% des cas.
- Fistule digestive par la désunion anastomotique.
- Abscess postopératoire.
- Péritonite aigue et pancréatite postopératoire.

➤ **Les troubles fonctionnels**

- Les vomissements postopératoires précoces, sténose anastomotique, le reflux gastro-œsophagien.
- Syndrome « Du petit estomac » : il s'observe après gastrectomie polaire inférieure étendue, il est dû à l'atonie et à la réduction de volume du réservoir gastrique. Il se traduit par une sensation de plénitude gastrique douloureuse pendant les repas.
- BEZOARD : il peut provoquer l'obstruction de l'anastomose, surtout si la bouche est étroite (anastomose selon Péan ou Finsterer), il est souvent le corollaire d'une gastropylie chronique (vagotomie associée). Il se traduit par des

ballonnements épigastriques suivis de vomissements alimentaires.

- Dumping syndrome : la fréquence est variable de 2 à 88% selon que les troubles frustes et transitoires sont ou non inclus. Il se voit après anastomose gastro-jéjunale.
- Les diarrhées : sont aspécifiques et suivent une gastrectomie partielle dans 5 à 20% des cas.

➤ **Les troubles organiques**

- ❖ **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 microhémorragies au niveau du moignon gastrique. Ces microhémorragies seraient secondaires à un ulcère anastomotique situé au niveau de la zone d'anastomose entre l'estomac et l'intestin grêle.
- ❖ **Une anémie macrocytaire et mégaloblastique** peut survenir 3 à 7 ans après une gastrectomie totale. Elle peut être prévenue et traitée par administration de vitamine B12 par voie intramusculaire en postopératoire d'une gastrectomie totale.
- ❖ La survenue **d'un cancer sur le moignon gastrique** : est définie comme un cancer développé sur le moignon gastrique plus de 5 ans après une résection pour pathologie bénigne. Le délai habituel de survenue est plus proche de 30 ans. Il complique 2,4 à 5% des gastrectomies ou des gastro-entéro-anastomoses.

➤ **Les effets secondaires de la chimiothérapie**

La chimiothérapie peut induire une grande variété de toxicité aiguë ou chronique pouvant atteindre de multiple organe, ainsi que des réactions d'hypersensibilité susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital.

Avec l'augmentation des taux de rémission complète, certaines toxicités notamment chroniques apparaissent plus fréquentes. Par ailleurs, les risques sont majorés par les régimes multi-drogues. Une bonne connaissance des complications qui apparaissent sous chimiothérapie s'avère donc indispensable afin d'éviter les incidents graves pouvant représenter une menace vitale pour le patient. [93]

L'utilisation des agents alkylants doit être prudente à cause de ses nombreux effets secondaires surtout à fortes doses. [93,94]

Les anthracyclines sont liées au risque de cardio-toxicité à long terme et une surveillance clinique ainsi qu'une surveillance échographique de la fraction d'éjection ventriculaire est nécessaire tous les 3 mois puis annuelle pendant 5 ans puis tous les 5 ans à vie. [94]

Le protocole CHOP ainsi que le protocole R-CHOP sont liés à la survenue ultérieure de tumeurs solides secondaires. Dans une étude récente prospective réalisée en 2010 évaluant les 2 protocoles, 43 patients (10,8%) ont développé un autre cancer, 22 dans le groupe CHOP et 21 dans le groupe R-CHOP. Les tumeurs solides les plus fréquemment observées dans les groupes CHOP et R-CHOP ont été dans le poumon (7 et 4, respectivement), du colon (3 et 4, respectivement), de la prostate (3 et 2, respectivement), du sein (3 et 1, respectivement) et de la vessie (0 et 2, respectivement). Tous les autres cancers étaient présents chez 1 patient (Rein, le mélanome, le myélome multiple, de

---

l'ovaire, du foie, de la plèvre, la tête et du cou, de l'œsophage, épidermoïde de la peau, et 1 d'origine inconnue). [95]

➤ **Les effets secondaires de la radiothérapie**

Les effets secondaires de l'irradiation dépendent fortement du volume cible, de la technique de traitement, de la dose totale appliquée et du schéma de fractionnement. Dans le passé, l'irradiation abdominale totale a été administrée (20 Gy / 3–4 semaines / 5 fractions par semaine), suivie d'une augmentation de l'estomac en utilisant de larges champs opposés parallèles (20 Gy / 2–3 semaines–5 fractions par semaine). De nos jours, seul l'estomac et les ganglions lymphatiques péri-gastriques sont irradiés à une dose de 30 Gy dans 15 fractions en utilisant des techniques avancées de radiothérapie comme la radiothérapie conformationnelle et la radiothérapie avec modulation d'intensité. La réduction de la dose de la radiothérapie et la protection des tissus environnants normaux (rein, foie et intestin) par des techniques de radiothérapie modernes conduisent à une meilleure tolérance du traitement. [88]

Malgré ces améliorations, les effets secondaires sont encore fréquents, on distingue :

❖ **Les effets secondaires aigus** de l'irradiation gastrique consistent principalement en anorexie, nausées et vomissements. Ces plaintes peuvent habituellement être soulagées de manière adéquate en utilisant des antiémétiques. En cas d'irradiation abdominale totale, la diarrhée et l'aplasie médullaire peuvent également être observées. Étant donné que le foie est généralement protégé, habituellement, aucune élévation transitoire des enzymes du foie n'est observée. [88]

❖ **Les effets secondaires tardifs** sont principalement observés après une irradiation prolongée sur le terrain. Les dommages au rein et à l'hypertension secondaire peuvent être observés au cas où les reins recevaient une dose de radiothérapie considérable, la dose maximale tolérée pour un rein irradié en totalité est de 20 Gy, le délai d'apparition des perturbations de la fonction rénale est variable et va de 6 mois à plusieurs années. Lors des consultations de surveillance après irradiation abdominale incluant le rein, la fonction rénale doit être évaluée et l'imagerie abdominale doit préciser l'état des reins. [77, 88]

Deux patients (3,5%) de la série de Kocher et al avaient une atrophie asymptomatique du rein gauche parmi les 56 qui ont été irradiés à une dose de 25 à 50 Gy après la chirurgie pour un lymphome non hodgkinien gastro-intestinal. [77]

L'ulcération dans le tractus GI n'est pas prévue lorsque la dose de la radiothérapie est limitée à 30–40 Gy. Il peut y avoir un risque légèrement augmenté d'induire une deuxième malignité. On s'attend à ce que ce risque soit minime car le lymphome diffus à grandes cellules B de l'estomac affecte principalement la population âgée. Les effets tardifs de la radiothérapie confinée à l'estomac et les ganglions péri-gastriques à 30–40 Gy dans les 15–20 fractions utilisant des techniques modernes de radiation devraient être minimes. [88]

## 8. Le pronostic

L'analyse des facteurs pronostiques dans la littérature reste difficile par le caractère rétrospectif, l'effectif faible et l'hétérogénéité des séries publiées (localisation, grade histologique, modalités thérapeutique). [96]

Plusieurs auteurs ont décrit sur leurs études des critères de bon et de mauvais pronostic des lymphomes malins gastriques primitifs qui sont : [97]

➤ **Les critères de mauvais pronostic :**

- Le grade de haute malignité.
- L'extension vers les ganglions lymphatiques.
- L'exérèse incomplète de la tumeur.
- La taille de la tumeur plus de 10 cm de diamètre.
- L'invasion de la séreuse ou des organes adjacents.

➤ **Les critères de bon pronostic :**

- Lymphome de bas grade.
- Age inférieur à 65 ans.
- Les marges libres en cas de résection chirurgicale.
- Rémission complète initiale.

Dans une étude récente évaluant les facteurs pronostiques des lymphomes de bas grade dits MALT, les caractéristiques suivantes ont été impliqués 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 statuts PS, l'index pronostique international (IPI), le taux 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.

Dans la plus grande série de lymphomes gastro-intestinaux, le volume de la tumeur, le stade, l'histologie, l'immuno-phénotypage, l'existence de symptômes B, la **2-microglobuline**, et la LDH ont été signalés comme les principaux indicateurs pronostiques. [98]

Une étude chinoise faite en 2010 a analysé les caractéristiques cliniques des différents types (principalement LDGCB) du lymphome gastrique localisé et disséminé. Elle a conclu que Le performance status PS et l'IPI pouvaient efficacement prédire le pronostic du lymphome gastrique primitif. [50]

Dans une série de 83 patients de stade IE / IIE de lymphome gastrique primitif de haut grade, l'**âge**, le **stade de la maladie**, le taux de la LDH, et **l'utilisation de la chimiothérapie** ont été indépendamment et significativement associés à la survie. [98]

Lorsque l'analyse a été limitée aux seuls patients qui ont été traités avec gastrectomie, la comparaison entre les patients ayant subi une **résection chirurgicale complète** et ceux avec une résection incomplète a montré que l'étendue de la chirurgie n'a pas modifié la survie. [98]

Toutefois, L'étude de Vaillant a trouvé que la résection complète est la seule à garantir une rémission complète. [45]

Les rôles pronostiques et diagnostiques de certaines variables de la biologie moléculaire, comme **l'instabilité des microsatellites**, le **déséquilibre allélique** et la **trisomie des chromosomes**, sont l'objet d'investigations. [98]

L'évaluation de l'immuno-réactivité CD10 pourrait être un facteur clair, facile à interpréter et fiable comme facteur pronostique dans le lymphome

gastrique diffus à grandes cellules, en fait les patients ayant de CD 10 positive présentent une survie plus longue par rapport aux patients ayant un CD10 négatifs. [98]

En générale, les lymphomes gastriques primitifs (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. [49]

❖ **Index pronostique international(ipi)**

L'index pronostique international tient compte de l'âge, de l'état général OMS, du taux de LDH et du nombre d'atteintes extra ganglionnaires. Cet index peut être adapté pour les lymphomes digestifs à grandes cellules en sachant que la majorité des LNH gastriques à grandes cellules seront classés comme étant de bon pronostic car ils sont le plus souvent localisés, avec un état général OMS bon et un taux de LDH normal. [35]

❖ **Critères pronostiques [99, 4] :**

- Age > 60 ans.
- Le taux de LDH sérique élevé.
- Performance status >ou égale 2.
- Stade III E ou IV E (lymphome disséminé).
- Nombre de localisations extra-nodales > 1.

❖ **Définition des groupes à risque :**

- Faible risque : 0 ou 1 critère.
- Risque intermédiaire : 2 (risque intermédiaire faible) ou 3 (risque intermédiaire fort).
- Risque élevé : > 3 critères.

Les constituants du score et l'impact de celui-ci sur la survie des malades est donné dans le tableau 21.

**Tableau 19 : la survie à 5 ans en fonction du score IPI. [4]**

<u>Groupes pronostiques</u>	<u>Nombre de facteurs pronostiques</u>	<u>Survie globale à 5 ans (%)</u>
Faible	0-1	73%
Intermédiaire faible	2	51%
Intermédiaire élevé	3	43%
Elevé	4-5	26%

## V. CONCLUSION

Le lymphome malin gastrique est une pathologie rare mais non exceptionnelle, représente la première localisation extra ganglionnaire du lymphome non hodgkinien et le 2<sup>ème</sup> type histologique après l'adénocarcinome.

La découverte du rôle primordial de l'infection de H.pylori a révolutionné la compréhension de la pathogénie du lymphome. Cette infection représente un magnifique modèle de carcinogénèse et elle a permis de reconsidérer sur la stratégie thérapeutique du lymphome gastrique.

La symptomatologie clinique et les aspects endoscopiques sont non spécifiques mais l'introduction des nouvelles techniques diagnostiques anatomopathologiques et immuno-histochimiques nous permettent aujourd'hui de poser un diagnostic de certitude et de connaître l'existence des sous-types des lymphomes gastriques.

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

Notre étude a montré la diminution du rôle du Gastro-Entérologue dans la prise en charge de cette pathologie, devant l'entrer en scène de l'antibiothérapie et l'évolution de l'association chimiothérapie-immunothérapie et radiothérapie, et la chirurgie qui garde toujours une place indiscutable en cas des complications chirurgicales (hémorragie, perforation) inaugurales de la maladie lymphomateuse gastrique.

La construction du protocole de la chimiothérapie intensive avec l'avènement des anticorps monoclonaux (AcMo), en particulier du Rituximab (Mabthera®), a été une étape cruciale. La thérapeutique ciblée est depuis longtemps une préoccupation majeure dans le but de renforcer l'activité anti-tumorale et de minimiser les effets secondaires de la chimiothérapie.

Enfin, le rôle majeur du Rituximab dans le traitement des lymphomes malins gastriques primitifs est largement démontré et aujourd'hui d'autres thérapies prometteuses sont en cours de développement à savoir la radio-immunothérapie.

## VI. RESUMES :

**Titre** : Les lymphomes gastriques au service d'hépatogastro-entérologie à l'hôpital militaire Molay Ismail de Meknès

**Auteur** : EL MOUMEN NADIR.

**Mots-clés** : Estomac-Lymphome gastrique -Diagnostic - Rôle du Gastro-Entérologue -Traitement-Pronostic.

**Introduction** : Les lymphomes primitifs du tube digestif sont des lymphomes non hodgkiniens (LNH), issus par définition du MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) (Isaacson, 2005) et regroupent différentes entités anatomocliniques qu'il convient de bien connaître car leur origine cellulaire et leur présentation clinique conditionnent leur évolution et leur traitement. Les LNH sont rares, correspondant à 1 % des tumeurs gastro-intestinales.

Leur incidence varie selon les pays entre 0,58 et 1,31 /100 000 habitants et l'âge moyen de leur survenue est entre 50 et 70 ans (Lepage, 2006).

L'estomac est le site le plus fréquent, suivi par l'intestin grêle et le côlon.

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

Rares ont été les études prospectives, tenant compte des classifications récentes et proposant des traitements homogènes (Fischbach, 2000, Koch, 2001, RuskonéFourmestaux, 1993) qui ont permis de mieux les connaître. Bien que les localisations gastro-intestinales représentent 36 % des formes extra-ganglionnaires de LNH, ces tumeurs restent peu fréquentes, expliquant, avec la diversité des formes anatomocliniques et leur évolution souvent lente, la difficulté de mettre au point des essais.

Les lymphomes gastriques sont des lymphomes non-Hodgkiniens, qui se développent à partir du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (en anglais:

Mucosa Associated Lymphoid Tissue, MALT). Ce tissu est normalement absent dans l'estomac, mais il peut apparaître lors d'une infection chronique, notamment par *Helicobacter pylori*. Il s'agit le plus souvent de lymphomes à petites cellules B, dits de faible degré de malignité, dérivés de la zone marginale du MALT, c'est-à-dire de la zone du tissu lymphoïde située sous l'épithélium de surface (dôme du MALT). Le deuxième type de lymphomes le plus souvent retrouvé dans l'estomac correspond aux lymphomes à grandes cellules B, qui peuvent survenir de novo ou bien suite à une transformation des lymphomes à petites cellules B. Même si en réalité tous les lymphomes gastriques proviennent du MALT, de manière arbitraire, le terme « lymphome du MALT » est réservé aux lymphomes de la zone marginale du MALT à petites cellules B.

**Matériels et méthodes :** dans ce travail, nous rapportons l'expérience du service d'anatomie pathologique, service d'hématologie et service d'hépatogastrologie à l'HMMI de Meknès, en analysant les différents paramètres recueillis des patients présentant des lymphomes gastriques (11 cas) depuis 2014 jusqu'au 2023

**Résultat :** L'âge moyen des patients de notre série était de 50 ans avec une prédominance masculine (63%). Le délai diagnostique moyen était de 6 mois. Les épigastralgies et l'amaigrissement étaient les signes les plus fréquents représentant respectivement 82% et 73%.

La fibroscopie, effectuée chez tous nos patients, a mis en évidence la tumeur gastrique de différents aspects dont le plus fréquent était l'aspect ulcéro-bourgeonnant (36,3%). Le diagnostic du lymphome gastrique est

confirmé par l'étude anatomopathologique complété par l'étude IHC chez tous les patients de notre série.

Sur le plan histologique, notre étude a montré la prédominance des LNH de phénotype B (100%) dont le sous-phénotype le plus fréquent est le lymphome diffus à grandes cellules B (54%).

Sur le plan thérapeutique, 3 malades sont traités par le traitement éradicateur Hp exclusif, 8 patients en association avec chimio-immunothérapie et un cas en association avec chimio-radiothérapie, par contre l'exérèse chirurgicale n'a été envisagée que chez deux malades.

**Conclusion** : Le rôle du Gastro-Entérologue est primordial dans les circonstances diagnostiques de lymphome malin gastrique, c'est le gastroentérologue qui fait le plus souvent le diagnostic. Mais aussi dans la prise en charge de ce dernier surtout que : La première ligne de traitement dans les lymphomes gastriques du MALT est toujours le traitement d'éradication de H. pylori, et elle doit être proposée indépendamment du statut H. pylori à l'issu du bilan (positif ou négatif).

**ABSTRACT**

**Title:** The Gastric Lymphomas at the Hepato–Gastroenterology Department of Molay Ismail Military Hospital in Meknes.

**Author:** EL MOUMEN NADIR.

**Keywords:** Stomach–Non–Hodgkin Lymphoma–Diagnosis–Treatment–Prognosis.

**Introduction:** Primary lymphomas of the digestive tract are non–Hodgkin lymphomas (NHL), originating by definition from MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) (Isaacson, 2005), and encompass different anatomoclinical entities that are essential to understand, as their cellular origin and clinical presentation determine their progression and treatment. NHLs are rare, accounting for 1% of gastrointestinal tumors. Their incidence varies by country, ranging from 0.58 to 1.31 per 100,000 inhabitants, with a mean age of onset between 50 and 70 years (Lepage, 2006). The stomach is the most common site, followed by the small intestine and the colon. B–cell lymphomas (90%) are more frequent than T–cell lymphomas (10%). Few prospective studies, taking into account recent classifications and proposing homogeneous treatments (Fischbach, 2000, Koch, 2001, Ruskoné–Fourmestiaux, 1993), have provided better understanding of these lymphomas. Although gastrointestinal locations account for 36% of extranodal NHLs, these tumors remain rare, and the diversity of their anatomoclinical forms and often slow progression complicate the development of clinical trials.

Gastric lymphomas are non–Hodgkin lymphomas that develop from mucosa–associated lymphoid tissue (MALT). This tissue is normally absent in the stomach but can appear during chronic infection, notably by *Helicobacter*

pylori. These are usually low-grade B-cell lymphomas, derived from the marginal zone of MALT, located beneath the surface epithelium (MALT dome). The second most common type of gastric lymphoma is large B-cell lymphoma, which can arise de novo or from the transformation of low-grade B-cell lymphomas. Even though all gastric lymphomas originate from MALT, the term "MALT lymphoma" is arbitrarily reserved for marginal zone B-cell lymphomas.

**Materials and Methods:** In this work, we report the experience of the pathology, hematology, and hepatogastroenterology departments at HMMI of Meknes by analyzing various parameters collected from patients with gastric lymphomas (11 cases) from 2014 to 2023.

**Results:** The mean age of the patients in our series was 50 years, with a male predominance (63%). The average diagnostic delay was 6 months. Epigastric pain and weight loss were the most common symptoms, representing 82% and 73%, respectively. Gastroscopy, performed on all our patients, revealed gastric tumors with various appearances, the most common being ulcerative-proliferative (36.3%). The diagnosis of gastric lymphoma was confirmed by histopathological study, supplemented by immunohistochemistry in all patients in our series. Histologically, our study showed the predominance of B-cell NHLs (100%), with the most frequent subtype being diffuse large B-cell lymphoma (54%). Therapeutically, 3 patients were treated with exclusive Hp eradication therapy, 8 patients with a combination of chemo-immunotherapy, and one case with a combination of chemo-radiotherapy, while surgical resection was only considered in two patients.

**Conclusion:** The role of the gastroenterologist is crucial in the diagnostic circumstances of malignant gastric lymphoma, as it is the gastroenterologist who most often makes the diagnosis. Additionally, in the management of this condition, the first-line treatment for gastric MALT lymphomas is always H. pylori eradication therapy, which should be offered regardless of the H. pylori status at the end of the evaluation (positive or negative).

## ملخص

**العنوان:** الأورام اللمفاوية المعدية في قسم أمراض الكبد والجهاز الهضمي في المستشفى

العسكري مولاي إسماعيل بمكناس

المؤلف: نادر المومن

**الكلمات المفتاحية:** المعدة-ليمفوما لاهودجكينية-تشخيص-علاج-توقعات المرض

الأورام اللمفاوية الأولية في الجهاز الهضمي هي أورام لمفاوية لاهودجكينية (NHL) المقدمة = تنشأ من النسيج اللمفاوي المرتبط بالغشاء المخاطي (MALT) (إسحاقسون، 2005)، وتشمل كيانات تشريحية سريرية مختلفة يجب فهمها جيداً لأن أصلها الخلوي وعرضها السريري يحدد مسارها وعلاجها. الأورام اللمفاوية لاهودجكينية نادرة، حيث تمثل 1٪ من أورام الجهاز الهضمي. تتفاوت نسبة حدوثها حسب البلدان بين 0.58 و1.31 لكل 100,000 نسمة، ويبلغ متوسط العمر عند ظهورها بين 50 و70 عامًا (ليبج، 2006). المعدة هي الموقع الأكثر شيوعاً، يليها الأمعاء الدقيقة والقولون. الأورام اللمفاوية من النوع B أكثر شيوعاً من الأورام اللمفاوية من النوع T (10%) كانت الدراسات المستقبلية التي أخذت في الاعتبار التصنيفات الحديثة وقدموا علاجات متجانسة قليلة (فيشباخ، 2000، كوخ، 2001، روسكون فورميسسترو، 1993)، مما سمح بفهم أفضل لها. على الرغم من أن مواقع الجهاز الهضمي تمثل 36٪ من الأورام اللمفاوية لاهودجكينية خارج العقد، إلا أن هذه الأورام لا تزال نادرة، مما يفسر، إلى جانب تنوع الأشكال التشريحية السريرية وتطورها البطيء في كثير من الأحيان، صعوبة تطوير التجارب السريرية.

الأورام اللمفاوية المعدية هي أورام لمفاوية لاهودجكينية تتطور من النسيج اللمفاوي المرتبط بالغشاء المخاطي (MALT) هذا النسيج عادة ما يكون غائباً في المعدة ولكنه قد يظهر خلال العدوى المزمنة، خاصةً بسبب البكتيريا الحلزونية البوابية. تكون هذه الأورام عادةً من الخلايا الصغيرة B ذات الدرجة المنخفضة من الخباثة، والتي تنشأ من المنطقة الهامشية لـ MALT، وهي المنطقة الموجودة تحت الظهارة السطحية (قبة MALT النوع الثاني الأكثر شيوعاً من الأورام اللمفاوية في المعدة هو الأورام اللمفاوية ذات الخلايا الكبيرة B، والتي يمكن أن تنشأ من البداية أو نتيجة لتحول الأورام اللمفاوية ذات الخلايا الصغيرة B. على الرغم من أن جميع

الأورام اللمفاوية المعدية تنشأ من MALT ، إلا أن مصطلح "ورم ليمفوما" MALT يقتصر بشكل اعتباطي على الأورام اللمفاوية ذات الخلايا الصغيرة B من المنطقة الهامشية لـ MALT. المواد والطرق = في هذا العمل، نعرض خبرة قسم التشريح المرضي، وقسم أمراض الدم، وقسم أمراض الكبد والجهاز الهضمي في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس من خلال تحليل مختلف المعايير التي تم جمعها من المرضى الذين يعانون من الأورام اللمفاوية المعدية (13 حالة) من عام 2014 إلى عام 2023.

النتائج = كان متوسط عمر المرضى في سلسلتنا 50 عامًا، مع غلبة الذكور (63%). كان متوسط مدة التشخيص 6 أشهر. كانت آلام المعدة وفقدان الوزن من الأعراض الأكثر شيوعًا، حيث تمثل 82% و 73% على التوالي. أظهرت التنظير الداخلي المعدي، الذي تم إجراؤه لجميع المرضى، وجود أورام معدية ذات مظاهر مختلفة، وكان الأكثر شيوعًا هو المظهر القرصي-النامي (36.3%). تم تأكيد تشخيص الورم اللمفاوي المعدي من خلال الدراسة التشريحية المرضية، مدعومة بالدراسة الكيميائية المناعية لجميع المرضى في سلسلتنا. أظهرت دراستنا تفوق الأورام اللمفاوية من النوع (100%) B ، وكان النوع الفرعي الأكثر شيوعًا هو الورم اللمفاوي المنتشر ذو الخلايا الكبيرة (54%) B من الناحية العلاجية، تم علاج 3 مرضى بعلاج استئصال بكتيريا الحلزونية البوابية فقط، و 8 مرضى تم علاجهم بمزيج من العلاج الكيميائي المناعي، وحالة واحدة بمزيج من العلاج الكيميائي الإشعاعي، في حين تم النظر في الاستئصال الجراحي فقط لدى مريضين.

الخلاصة = دور طبيب الجهاز الهضمي مهم جدًا في تشخيص الأورام اللمفاوية الخبيثة المعدية، حيث أن طبيب الجهاز الهضمي هو الذي يقوم في الغالب بالتشخيص. وكذلك في التعامل مع هذا المرض خاصة وأن الخط الأول من العلاج في الأورام اللمفاوية المعدية MALT هو دائمًا علاج استئصال بكتيريا الحلزونية البوابية، ويجب تقديمه بغض النظر عن حالة بكتيريا الحلزونية البوابية بعد التقييم (إيجابي أو سلبي).

## VII. ANNEXES

### A-LA FICHE D'EXPLOITATION

#### 1/ Identité :

- N° DOSSIER : .....
- DATE D'ENTREE:.....
- Nom et prénom :.....
- Age :.....ans
- Sexe :  masculin  féminin
- Milieu :  U  R
- Province :.....
- Tel :.....

#### 2/ Motif d'hospitalisation :

- Douleurs abdominales : – épigastalgies – douleur abdominale diffuse
- Nausées et/ou vomissements
- AEG
- Amaigrissement
- Anorexie
- HMRG digestive : – hématemèses – melaena
- La fièvre
- Dysphagie
- La sueur
- Trouble de transit
- Syndrome de sténose pylorique
- Autres :.....
- Evolution des signes : < ou = 1 mois , >1 mois-6 mois , >6 mois-1 an,  
>1 an-2 ans , >2 ans-3 ans , >3 ans.

#### 3/ Facteurs de risques :

- infection à HP
- ATCD d'ulcère gastrique
- ATCD de gastrite chronique

- ATCD familial tumoral
- Alcool
- Tabac

#### **4/ Examen physique :**

- Normal
- Sensibilité épigastrique
- Masse épigastrique
- Ascite
- ADPs périphériques
- Ganglion de Troisier
- Œdème des MI

#### **5/ Fibroscopie :**

- Siège :
  - Antral
  - Antro-fundique
  - Fundique
  - Grande et petite courbure
  - Antro-pylorique
  - Diffus
  - Non précis
- Aspect macroscopique :
  - Ulcéro-bourgeonnant
  - Ulcéré
  - Bourgeonnant
  - Gros plis
  - Ulcéro-végétant

- Autres...
- Type de prélèvement :
- Biopsie
- Pièce op Anapath
- Lymphome non hodgkinien à grandes cellules
- Lymphome non hodgkinien à petites cellules
- présence d'Hp à l'anapath : oui/non Aspect IHC :
- Lymphome du MALT
- Lymphome diffus à grandes cellules B
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome du manteau
- Lymphome folliculaire
- Lymphome diffus à grandes cellules

#### **6/ Explorations radiologiques:**

- ✓ TDM CTAP :
  - Épaississement pariétal gastrique
  - ADPs profondes
  - Infiltration de la graisse de voisinage
  - Processus tumoral gastrique
  - Carcinose péritonéale
  - Métastase
  - Pas de Métastases
  - Autres.....
- ✓ BOM :  Normale  Infiltrée.
- ✓ Colonoscopie avec biopsie :  normale  Anomalie suspecte

✓ Echo-endoscopie : .....

✓ Echo abdominale : .....

✓ AUTRES EXPLORATIONS RADIOLOGIQUES :

### 7/ Biologie :

✓ BILAN STANDARD :

➢ anémie : oui/non

➢ VS accélérée : oui/non

➢ LDH augmentée: oui/non

➢ Sérologie HIV/HVC/HVB :  négative  positive

➢ MARQUEURS TUMORAUX : - ACE :  élevé  normal

-  $\beta 2$  globuline :  élevé  normal

✓ ETT : .....

### 8/ Traitement :

▪ Chirurgie curative :

- cause d'abstention : .....

- type de gastrectomie :

gastrectomie partielle

gastrectomie totale

gastrectomie totale élargie

- curage ganglionnaire : .....

▪ Chirurgie palliative :

jéjunostomie d'alimentation

GEA gastro-entéro-anastomose

▪ Traitement éradicateur HP

oui non

- Chimiothérapie curative :

– Chimiothérapie seule :

 oui non

– Chimiothérapie + immunothérapie :

 oui non

– Radio–chimiothérapie concomitante :

 oui non

- Type de chimiothérapie :

 adjuvante néo–adjuvante sans chirurgie

- Protocole :.....

- Nombre de cures :.....

- Tolérance : bonne/ acceptable/ mauvaise • Radiothérapie :

- Radiothérapie seules :

 oui non

- Radio–chimiothérapie :

 oui non

- La dose :.....

- Nombre de séance :.....

- autres : .....

## 9/ EVOLUTION :

- rémission complète

- rémission partielle

- stabilité lésionnelle
- progression tumorale
- non précisée
- DERNIERE CONSULTATION : .....
- Décès :
  - oui  non
- Perdu de vue :
  - oui  non

## B- LES OBSERVATIONS DES MALADES

Les données recueillis des dossiers et des registres des malades ont été mis sous forme de tableau.

**Tableau 20 : Les observations des malades sous forme de tableau**

NP NE	S A	ATCDS	début des signes	symptomatologie clinique	examen clinique	les examens complémentaires	le diagnostic	le bilan d'extension	le stade	bilan biologique et évaluation du terrain	le traitement	le suivi
Krarem Ahmed 43718	M 78	- HTA depuis 6 ans	4 mois	-épigastralgie - Amaigrissement -fièvre -syndrome subocclusif	-sensibilité épigastrique	1-FOGD: pan gastrique érythémateuse, aspect pseudo-polyplioide au niveau de la région angulaire. HH par glissement 2-la biopsie: aspect morphologique compatible d'un résidu tumoral minime à modéré d'un lymphome du MALT. 3-étude IHC: CD20+, CD138+, CD5+, Bcl2-, ki76+, pan-cytokératine	lymphome de MALT	-Rx du thorax: suspicion ADPs médiastinales. -TDM TAP: épaissement très importante de la partie horizontale de l'estomac et la région antropylorique avec Densification de la graisse péritonéal épanchement pleural. - BOM: normale -examen ORL: normal -colonoscopie + biopsie: normale	-IIIE	-NFS: anémie profonde -VS augmentée -ETT: normale -EPP: normale -Calcémie : augmentée -Test respiratoire à l'uréase : négative	-Traitement éradicateur de l'HP	- Stabilité lésionnelle
Barouz Mohammed 55163	M 75	0	1 an	-vomissement -épigastralgie -AEG	-masse épigastrique	1-FOGD: tumeur gastrique proximale intéressant le cardia et la grosse tubérosité 2-biopsie: lymphome non hodgkinien à grandes cellules B, HP- 3-étude IHC: CD 20 +	lymphome à grandes cellules B	-TDM TAP: épaissement de la paroi gastrique. -BOM: normale - colonoscopie+biopsie: normale -examen ORL: normal	IE	-NFS: normal -VS: augmenté -LDH: normal -sérologie virale HIV/HVB/HVC négative. -ETT: normale	-traitement éradicateur HP. -R-CHOP	perdue de vue
Fatima Nabil EXT		0	6 mois	-épigastralgie -vomissement -syndrome dysentérique - Amaigrissement -fièvre nocturne.	-normal	1-FOGD: fundite congestive, duodénite érythémateuse. 2-biopsie: lymphome gastrique et duodénal à petit cellule malin non hodgkinien, HP+++ 3-IHC: IP SID de stade A anti CD3-, anti CD 20 +, anti CD 138+	lymphome de malt	-écho abdomino-pelvien: épanchement péritonéal de moyenne abondance. -TDM CTAP: épaissement diffus de la paroi gastrique de la petite et la grande courbure. -BOM: normale -coloscopie+biopsie: normale	IE	-NFS: anémie -VS: normal -LDH: normal	-traitement éradicateur HP	stabilité lésionnelle

Ouaddou Moha	M 52	- tuberculose pulmonaire traitée il y'a 2 ans. - tabagisme - cannabisme - alcoolisme	7 mois	-vomissement -épigastralgie -AEG - Amaigrissement	-normal	1-FOGD: tumeur gastrique 2- biopsie: lymphome non hodgkinien à petites cellules. 3-IHC: CD20+, CD3-, CD5-, CD10-.	lymphome de malt	-TDM TAP: épaissement important antro-pylorique avec qqs adénomégalies -BOM: infiltré -Rx du poumon: normale -écho abdo: masse antro-pylorique avec stase gastrique.	IVE (médulla)	-NFS: anémie -ETT: normale -VS=55/96 mm -LDH=287 UI/L -BH et BR: normal	-traitement éradicateur HP -3 cures de R-CHOP - gastrojuénostomie	progression de la maladie ↓ CMT: 2 cures RICE
El yamani Hasnae	F 22		5 mois	-vomissement -hématémèse - Amaigrissement -sueurs nocturnes	-sensibilité épigastrique	1-FOGD: processus tumoral antrale. 2-biopsie: lymphome malin diffus à grandes cellules B. 3-IHC: CD20+, CD79+, CD3-	lymphome à grandes cellules B	-	-	-NFS: anémie -ETT: normale -BB: normal	-traitement éradicateur HP. - 4 cures de R-CHOP.	progression de la maladie ↓ CMT: 2 cures R-ESHA
Ayachi Lahcen	M 26	- tabagisme pdt 10 ans	2 ans	-épigastralgie -RGO	-normal	1-FOGD: processus ulcérobourgeonnant antrale 2-biopsie: processus tumoral malin à grandes cellules, HP+++ 3-IHC: CD20+, CD3-, Ki67 présente dans 70% des cellules tumorales.	lymphome à grandes cellules B	-TDM TA: épaissement gastrique de la région antrale avec une légère infiltration de la graisse péri-gastrique adjacente.	-	-ETT: normale -BB: normal -LDH=282UI/L -VS=30mm	-traitement éradicateur HP. -6 cures de R-CHOP	résistance au TTT ↓ CMT R-ESHAP - jéjunostomie d'alimentation (sténose de pylore)
Taj Ahmed	M 69	- tabagisme chronique	1 an	-épigastralgie -nausée Amaigrissement	-normal	1-FOGD: béance cardiale avec œsophagite congestive et aspect de poly-mitose gastrique. 2-biopsie: lymphome malin de type malt, HP+++. 3-IHC: CD20+	lymphome du malt	-TDM TAP: lymphome gastrique localement évolué. -transit du grêle normal. colonoscopie+biopsie: adénome tubuleux endysplasie légère. transit du grêle: normal	-IIIE	-ETT: normale -BB: normale -LDH=272 UI/L	-traitement éradicateur HP. -6cures R-CHOP -RTH 30,6 Gy	Stabilité lésionnelle
Abdelghafor Mohamadou	F 74	-HTA équilibrée sous TTT	2 mois	-vomissement -douleurs abdominale	-sensibilité épigastrique	1-FOGD: tumeur ulcérée fundique et antrale. 2-biopsie: présence d'un processus lymphoïde infiltrant la muqueuse antrale. 3-IHC: CD20+, CD3-, anti AF1-	lymphome à grandes cellules B	-TDM TAP: nodule tissulaire de contours lobulés de siège intrapéritonéale superficielle sous pariétale.	-IE	-ETT: normal -VS=55/85 mm - LDH: normale marqueurs tumoraux négatifs. -sérologie HVB -, HVC positive	-traitement éradicateur HP -6 cures R-CHOP	Rémission complète

Hachim Abdallah	M 60	- tabagisme	6 mois	-épigastralgie -vomissement -AEG - amaigrissement	-sensibilité épigastrique	1-FOGD: processus ulcéro-bourgeonnant et infiltrant l'antré et le fundus. 2-biopsie: lymphome malin non hodgkinien à grandes cellules. 3-IHC: CD20+, CD79a +	lymphome à grandes cellules B	-TDM TAP: processus tumoral gastrique sans autres localisations secondaires. -BOM: normale -examen ORL normal -colonoscopie: polype pédiculé	-IE	-ETT: normal -sérologie HVB/HVC/HIV négative. -BB normal -LDH élevé	-traitement éradicateur HP. -6cures R-CHOP	Rémission complète
Battech mouna 1121/2010	F 52	- diabétique sous ADO	8 mois	-épigastralgie -CEG	-sensibilité épigastrique	1-FOGD: processus ulcérobourgeonnant au nv de l'antré et une partie du fundus. 2-biopsie: processus lymphomateux gastrique, HP+++ 3-IHC: CD20+, CD3-	lymphome à grandes cellules B	-TDM TAP: processus gastrique avec des ADPs satellites sans lésions à distance. -BOM: infiltré. -colonoscopie +biopsie: normale. -examen ORL : normal	-IVE (médules)	-ETT: normal -BB: normal -marqueurs tumoraux négatifs -sérologies HIV/HVC/HVBnégatives -VS=28mm	-traitement éradicateur HP. -8 cures R-CHOP	Rémission complète
Essalhi Ikram	F 33	- Maladie d'Addison traité il y'a 2 ans - Prolactinome traité il y a 1an	1an	-épigastralgie -vomissement -hématémèse - Amaigrissement -AEG -Frissons -Sueurs nocturnes -Douleurs Abdominales -Trouble de Transit	-Examen Abdo Normale -ADP axillaire Gauche faisant 2cm rapports aux 2 P indolore	1-FOGD : antrite congestive, bulbite ulcéral avec ulcère du toit en voie de cicatrisation. 2-biopsie : architecture tumorale est diffuse faite de petites cellules aux noyaux basophiles discrètement anicaryotique et finement nucléolé. HP+ 3-IHC : CD20+ ; CD79a+ ; BCL2+ Ctline D1+ ; ki67 à 2%	lymphome B de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses	-TDM TAP: Absence d'ADP sus ou sous diaphragmatiques. Epaissement diffus proximal de 2cm gastrique homogène non sténosant sans ulcération ni envahissement des structures adjacentes. -PPET-SCAN : pas de fixations	-IE	-EPP : normale Bilan biologique : normale - Bilan Hépatique et Rénal : normaux -Vit B12 et Ferritine : normaux. - Sérologie HIV/HVC/HVB négative	-traitement éradicateur HP	Stabilité lésionnelle

## VIII. BIBLIOGRAPHIE :

- [1] Zeggai, S., et al. (2014). doi : Aspects épidémiologiques et histopronostiques des lymphomes gastro-intestinaux à Oran." Journal Africain d'Hépatogastroentérologie 8(4): 183-185
- [2] P.Lehours, F.Mégraud. Infections à Helicobacter pylori et lymphome gastrique du MALT, antibiotique 2005,7 : 97-105.
- [3] Ruskone-Fourmestreaux A. Le lymphome Hématologie 2013 ; 19 : 78-83. Gastrique. 10.1684/hma.2013.0762.
- [4] J-C. DELCHIER. Les lymphomes gastro-intestinaux (en dehors du MALT), service de gastroentérologie, 2015.
- [5] PERLEMUTER L, J Waligora Cahiers d'anatomie : Abdomen II 1997.
- [6] Tortora J, Derrickson B. Principes d'anatomie et de physiologie. 4èéd. Boeck 2007 ;24 : p986.
- [7] Gbessi DG, Dossou FM, Soton RR, Seto DM, Gnangnon F, Komadan S et AL. Aspects anatomo-cliniques du cancer de l'estomac au Bénin. Bénin Médical 2013 ; 53 :33-57
- [8] Bouglouga O, Lawson-Ananissoh L.M, Bagny A, Kaaga L, Amegbor K. Cancer de l'estomac : aspects épidémiologiques, cliniques et histologiques au CHU Campus de Lomé (Togo) Médecine et Santé Tropicales, 2015 ;25 (1) :65 68.
- [9] Adrian C. Bateman, Joel K. Greenson, Gregory Y. Lauwers. Morson and Dawson's gastrointestinal pathology 4<sup>TH</sup> ED. 2003; p91-228
- [10] Wainsten J P, Abadie I, Cabanis E A, Chapuis Y, Christoforov B, Frydman R ET AL. Le Larousse Médical. Edition 2009. Paris. Larousse ; 2009. p342.

- 
- [11] TASU J-P, Vialle R, Soyer P, Silvain C, Yacoub M, Hoeffel C. Imagerie thérapeutique des cancers de l'estomac. Encycl. méd. Chir (Elsevier SAS, Paris), Radiologie et imagerie médicale - abdominale - digestive, 33-120-A-20, 2009, 14p
- [12] A. Ruskoné-Fourmestaux, Lymphomes du tube digestif, Volume, Issue, /2013, Pages, ISSN 1634-6939.
- [13] A. Ruskoné-Fourmestaux ; Les lymphomes gastriques du MALT, la revue de médecine 25 (2004). doi : 10.1016/j.revmed.2004.02.002.
- [14] Ruskoné-Fourmestaux, A., et al. (2005). "Lymphomes primitifs du tube digestif." EMC - Hématologie 2(4): 259-275.
- [15] Landolsi, A., et al. (2010). "Les lymphomes primitifs du tube digestif (LPTD) dans le centre tunisien : étude anatomoclinique et résultats thérapeutiques à propos de 153 cas." Bulletin du Cancer 97(4): 435-443.
- [16] A.Ruskoné-Fourmestaux et al. « Les lymphomes gastro-intestinaux », gastroenterol clin Biol 2002, 26 :233-241.
- [17] Corberand, D., et al. (2009). "CO.119 Résultats à long terme du traitement du lymphome gastrique du MALT par éradication de H. pylori et/ou chlorambucil ± rituximab." Gastroentérologie Clinique et Biologique 33(3): A260.
- [18] Christine Varon, Francis Mégraud. Infection à *Helicobacter pylori* et cancer gastrique, Revue Francophone des laboratoires - Novembre 2013 - N°456.
- [19] Anne Jouret, J.Haot Relation entre le lymphome gastrique du MALT et l'*Helicobacter pylori* : lev point de vue du pathologiste, Acta Endoscopica, volume 28-N°5-1998.

- 
- [20] Isaacson, P. G. (1998). "Les lymphomes gastro-intestinaux : classification et présentation anatomo-clinique." *Acta Endoscopica* 28(5): 479–487.
- [21] Jean-Charles DELCHIER, Le lymphome gastrique du MALT, une infection maligne potentiellement curable par l'éradication de *Helicobacter pylori*, Volume 1221, Issue 3502, 03/2003, Pages 365 493, ISSN 0399–8320.
- [22] Thieblemont, C., et al. (2013). Lymphomes de la zone marginale. Actualités thérapeutiques dans les lymphomes. Paris, Springer Paris : 125–136.
- [23] Toracchio, S., et al. (2009). "Translocation t (11;18) (q21; q21) in gastric B-cell lymphomas." *Cancer Science* 100(5): 881–887.
- [24] Du, M. Q. and J. C. Atherton (2006). "Molecular subtyping of gastric MALT lymphomas: implications for prognosis and management." *Gut* 55(6): 886–893.
- [25] Shimada-Hiratsuka, M, Fukuyama, M , Hayashi, Ushijima, T, Suzuki, M, hishima, T , Funata, N, Koike, M et Watanabe, T (1997), « lymphome à cellules T gastrique primaire avec et sans virus T-lymphomatrope humain de type 1 ». *Cancer*, 80: 292–303
- [26] Felipe Suarez, Agents infectieux et induction de lymphomes, REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES – FÉVRIER 2011.
- [27] Raphael, M, « virus d'Epstein-Barr et proliférations lymphoïdes ». *Med Sci (Paris)*,1998, Vol. 14, N°6–7, p.687–8.
- [28] Pier fransesco Ferruci and Emanuelle Zucca "Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment" *bitisch journal of hematology*, 136, 521–538, 2006.

- 
- [29] Delmotte, J.-S. (1998). "Les lymphomes — Aspects endoscopiques." *Acta Endoscopica* 28(5): 489–494.
- [30] Federici, T. (2003). "Lymphome gastrique de type MALT. Séméiologie échoendoscopique." *Acta Endoscopica* 33(1): 45–52.
- [31] Vetro, C., et al. (2014). "Endoscopic features of gastro-intestinal lymphomas: From diagnosis to follow-up." *World Journal of Gastroenterology: WJG* 20(36): 12993–13005.
- [32] Sano, T., et al. (1997). "Total gastrectomy for primary gastric lymphoma at stages IE and IIE: A prospective study of fifty cases." *Surgery* 121(5): 501–505.
- [33] JEFFREY STEPHENS AND JUDY SMITH. "Treatment of Primary Gastric Lymphoma and Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma, The American College of Surgeons, Vol. 187, No. 3 1998.
- [34] Boustière, C. (2016). « Lymphome gastrique : aspects endoscopiques et échoendoscopiques ». *Acta Endoscopica* 46(3) : 180–182.
- [35] Thésaurus national de cancérologie digestive, lymphome gastro-intestinale, chapitre 10, 2016.
- [36] Nakamura, S. and T. Matsumoto (2015). "Treatment Strategy for Gastric Mucosa Associated Lymphoid Tissue Lymphoma." *Gastroenterology Clinics of North America* 44(3) : 649–660.
- [37] Rouibaa, F., et al. (2005). "Lymphome de Burkitt gastrique : à propos d'un cas et revue de la littérature." *Acta Endoscopica* 35(5): 775.
- [38] Bel Haj Salah, M., et al. (2010). "Localisation gastrique primitive et isolée d'un lymphome du manteau." *Annales de Pathologie* 30(4) : 321–324.

- 
- [39] <<lymphomes non hodgkiniens>>, 2ème édition Frison-Roche, Paris, 1991.
- [40] Kawamoto, K., et al. (2009). "Clinicopathological characteristics of primary gastric T-cell lymphoma." *Histopathology* 55(6) : 641-653.
- [41] Mauger, D. and D. Heresbach (2010). "Localisations gastriques et duodénales d'un lymphome à cellules T périphérique." *Acta Endoscopica* 40(5): 376-378.
- [42] Yoon, S. S., et al. (2004). "The Diminishing Role of Surgery in the Treatment of Gastric Lymphoma." *Annals of Surgery* 240(1): 28-37.
- [43] Al-Akwaa, A. M., et al. (2004). "Primary gastric lymphoma." *World Journal of Gastroenterology* 10(1): 5-11.
- [44] AHMAD ET AL. "Gastric MALT Lymphoma". *The american journal of Gastroenterology* Vol. 98, No. 5, 2003.
- [45] Vaillant, J.-C., et al. "Management and long-term results of surgery for localized gastric lymphomas." *The American Journal of Surgery* 179(3): 216-222.
- [46] PETER KOCH. "TREATING GASTRIC LYMPHOMA IN STAGES IE AND IIE". *Journal of Clinical Oncology*, Vol 19, No 18 (September 15), 2001: pp 3874-3883 2005.
- [47] A HMIMECH. Les lymphomes gastriques du MALT : à propos de 24 cas. Congrès de la SFH - Paris 2010.
- [48] Bellassai, J., et al. (1982). "Possibilités et limites du diagnostic de lymphome primitif sur biopsies gastriques endoscopiques." *Acta Endoscopica* 12(5): 443.

- 
- [49] P.Balfe "Management of gastric lymphoma", the royal colleges of surgeons of edinburgh and Ireland surgeon, 1 october 2008, PP.262–5 2008.
- [50] Huang, J., et al. (2010). "Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma in Chinese patients: clinical characteristics and prognostic factors." *BMC Cancer* 10: 358.
- [51] Speranza V, Lomanto D. Primary gastric lymphoma. In: Holzheimer RG, Mannick JA, editors. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*. Munich: Zuckschwerdt; 2001.
- [52] Ho, C.-L., et al. (2005). "Non-Hodgkin's Lymphoma of the Stomach: Treatment Outcomes for 57 Patients over a 20-Year Period." *Journal of the Chinese Medical Association* 68(1): 11–15.
- [53] SUTHERLAND AG. 1996."lymphoma in Grampian region: presentation, treatment and out come". *J R Coll Surg Edinb* 1996; 41: 143–147.
- [54] Les lymphomes malins non hodgkiniens primitif à localisation gastrique. THESE de médecine de Rabat, année 1994, thèse N°268.
- [55] A. RUSKONE-FOURMESTRAUX, O. BOUCHE. Lymphomes primitifs digestifs du malt Version 29-04-05 2005.
- [56] Jean Dominique de Korwin, *Helicobacter pylori*, Volume 1225, Issue 12, 12/2007, Pages 1055–1160, ISSN 0399–8320.
- [57] Lesur, G., et al. (2009). "Consensus en endoscopie digestive (CED)." *Acta Endoscopica* 39(6): 468–473.
- [58] J-F.Flejou, P.cervera ; *Anatomie pathologique : en marche vers l'analyse moléculaire gastroentérologie clinique et biologique* 33, 767–774, 2009.
- [59] MING-QING DU AND PETER G ISACSON. "Of gastric MALT lymphoma", *The lancet Oncology* Vol 3 February 2002.

- 
- [60] Kazerouni F, Zins M, Sibert A, Menu Y. Bilan préopératoire du cancer gastrique, Radiodiagnostic IV – Appareil digestif [33 120–A–20].
- [61] Derchi, L. E., et al. (1984). "The sonographic appearances of gastric lymphoma." *Journal of Ultrasound in Medicine* 3(6): 251–256.
- [62] Ocantos, J., et al. (2009). "DIG–WS–6 Differentiation entre carcinome et lymphome gastriques moyennant hydro–scanner spirale." *Journal de Radiologie* 90(10) : 1519.
- [63] Aube C, Ridereau–Zin C, Veroquet, Pessaux P. Imagerie en coupe de l'estomac et du duodenum. *J radiol* 2004; 85: 503–514.
- [64] Vetro, C., et al. (2014). "Prognostic Assessment and Treatment of Primary Gastric Lymphomas: How Endoscopic Ultrasonography Can Help in Tailoring Patient Management." *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 14(3): 179–185.
- [65] Ghai, S., et al. (2007). "Primary Gastrointestinal Lymphoma: Spectrum of Imaging Findings with Pathologic Correlation." *RadioGraphics* 27(5): 1371–1388.
- [66] Seok LM, Fin Yun MD. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 2006 ; 26 : 143–156.
- [67] (2009). "Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales." *Journal de* 146: S11–S80.
- [68] Hennequin, C., et al. (2008). "Cancer de l'estomac : doses et volumes–cibles." *Cancer/Radiothérapie* 12(6–7): 659–662.
- [69] Delchier, J.–C. and M. Lévy (2008). "Prise en charge clinique et thérapeutique du lymphome gastrique du MALT." *Oncologie* 10(6): 415.

- [70] Shimada–Hiratsuka, M, Fukuyama, M, Hayashi, Ushijima, T, Suzuki, M, hishima, T , Funata, N, Koike, M et Watanabe, T (1997), « lymphome à cellules T gastrique primaire avec et sans virus T–lymphomatrope humain de type 1 ». *Cancer*, 80: 292–303.
- [71] Boustière, C. (2011). "Place de l'échoendoscopie dans la pathologie diffuse de la paroi gastrique et des gastrites à gros plis." *Acta Endoscopica* 41(2): 83–85.
- [72] Jean–Charles Delchier, Michael Lévy, Antoine Charachon, Christiane Copie Bergman, Chimiothérapie du lymphome du MALT, Volume 1224, Issue 1, 01/2006, Pages 7–176, ISSN 0399–8320.
- [73] Setoain, X., et al. (2011). "TEP/TDM dans le diagnostic et la stadification des lymphomes." *Médecine Nucléaire* 35(1): 4–7.
- [74] Wu, J., et al. (2014). "(18)F–fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography findings of gastric lymphoma: Comparisons with gastric cancer." *Oncology Letters* 8(4): 1757–1764.
- [75] CONSEIL SCIENTIFIQUE DE LA FFCD. « Recommandations de la Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD) » 2005, *Hépto–Gastro*, vol.12, n° 5, septembre–octobre 2005.
- [76] Soubeyran, P., et al. (2010). Localisation gastro–intestinale. Tumeurs malignes rares. Paris, Springer Paris: 75–79.
- [77] Ben Salah, H., et al. (2009). "Intérêt de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes gastriques agressifs localisés." *Cancer/Radiothérapie* 13(1): 11–16.
- [78] Jean–pierre Triboulet. « Chirurgie du tube digestif haut », Elsevier Masson, 2007.

- 
- [79] Fischbach, W. (2010). "Long-term follow-up of gastric lymphoma after stomach conserving treatment." *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 24(1) : 71–77.
- [80] Prouet, P., et al. (2017). "Addition of Rituximab to Chemotherapy Reduced the Rate of Surgery for Gastric-DLBCL Without Increasing Early Mortality." *Anticancer Res* 37(2): 813–817.
- [81] Fischbach, W. (2013). "MALT lymphoma: forget surgery?" *Dig Dis* 31(1): 38–42.
- [82] Psyrris, A., et al. (2008). "Primary extra nodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management." *Annals of Oncology* 19(12) : 1992–1999.
- [83] LASSER Ph. "Place de la chirurgie dans les lymphomes non hodgkiniens digestifs primitifs". *Ann Chir*, 1992, 46, n°3, 211–218.
- [84] Quéro, L., et al. (2016). "Radiothérapie des lymphomes malins non hodgkiniens localisés de type MALT (gastriques et de la région orbitaire)." *Cancer/Radiothérapie* 20(6-7): 543–546.
- [85] Boukir, A., et al. (2015). "Lymphome de MALT gastrique : rôle de l'Helicobacter pylori et sa place dans la prise en charge." *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie* 9(3): 119–121.
- [86] Raderer, M. and J. Paul de Boer (2010). "Role of chemotherapy in gastric MALT lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma and other lymphomas." *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24(1): 19–26.
- [87] GJ. Tortora et S.R. Grabowski. *Principes d'anatomie et de physiologie* 2ème édition française, chap22, P : 728, 1994.

- 
- [88] Aleman, B. M., et al. (2010). "Role of radiotherapy in the treatment of lymphomas of the gastrointestinal tract." *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24(1): 27–34.
- [89] Controverse dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens à grandes cellules de primitive gastrique localisée, mémoire de fin de résidanat, année 2008
- [90] Lee, C. M., et al. (2017). "Correlation of Endoscopic Findings of Gastric Mucosa Associated Lymphoid Tissue Lymphoma with Recurrence after Complete Remission." *Clinical Endoscopy* 50(1) : 51–57.
- [91] Didier Mutter, Jacques Marescaux, Complications des gastrectomies, Volume, Issue, /2002, Pages , ISSN 0246–0424.
- [92] Zeanandin, G., et al. (2012). "Conséquences nutritionnelles de la chirurgie digestive." *Nutrition Clinique et Métabolisme* 26(1) : 5–13.
- [93] CH. ABRAHAM–JAILLON Complications de la chimiothérapie. Document Medespace Cancers : évaluation, traitement et surveillance. ESTEM, Paris 1997.
- [94] CERIL FOA ET REMI LARGILLIER. « Complications des chimiothérapies ». Service Oncologie Médicale Centre Antoine Lacassagne NICE 2008.
- [95] BERTRAND COIFFIER. "Rituximab–chop treatment in elderly DLBCL Patient". *Blood*, volume 116, Number 12, Septembre 2010.
- [96] Wang, Y.–G., et al. (2016). "Clinical characteristics and prognostic factors of primary gastric lymphoma: A retrospective study with 165 cases." *Medicine* 95(31): e4250.
- [97] Waisberg, J., et al. (2006). "Curative resection plus adjuvant chemotherapy for early–stage primary gastric non–Hodgkin's lymphoma: a retrospective

study with emphasis on prognostic factors and treatment outcome." *Arq Gastroenterol* 43(1) : 30–36.

- [98] Ferreri, A. J. M. and C. Montalbán (2007). "Primary diffuse large B-cell lymphoma of the stomach." *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 63(1): 65–71.
- [99] Mehmet, K., et al. (2014). "Treatment modalities in primary gastric lymphoma: the effect of rituximab and surgical treatment. A study by the Anatolian Society of Medical Oncology." *Contemporary Oncology* 18(4): 273–278.



أطروحة رقم 25/121

سنة 2025

# الأورام اللمفاوية المعدية

## في قسم أمراض الكبد والجهاز الهضمي في المستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس (بصدد 11 حالة)

### الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2025/04/15

### من طرف

السيد نادر المومن

المزداد في 18 يوليوز 1998 بفاس

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات المفتاحية

المعدة - نفوطة المعدة - نفوطة المعدة - التشخيص - دور طبيب الجهاز الهضمي - العلاج - التشخيص

### اللجنة

الرئيس	السيد مودن محمد كريم أستاذ في الطب الباطني
المشرف	السيد توفيق لمسيح أستاذ في علم أمراض المعدة والأمعاء
أعضاء	السيد هشام الضو أستاذ في أمراض الدم السريرية
	السيد محمد سيئاء أستاذ في علم التشريح المرضي