

LYMPHOMES MALINS PRIMITIFS

DU TUBE DIGESTIF

L.MALLEM

Service d'hépatogastroentérologie

CHU Oran

PLAN DU COURS :

LYMPHOMES MALINS PRIMITIFS DU TUBE DIGESTIF

- INTRODUCTION-DEFINITION
- EPIDEMIOLOGIE / FACTEURS ETIOLOGIQUES
- ANATOMO-PATHOLOGIE
- DIAGNOSTIC - CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE
- BILAN D'EXTENSION ET STADE CLINIQUE
- TRAITEMENT

MALADIE DES CHAINES LOURDES ALPHA (M-Ca)

- INTRODUCTION-DEFINITION
- EPIDEMIOLOGIE
- ETUDE CLINIQUE ET PARACLINIQUE
- EVOLUTION
- TRAITEMENT

INTRODUCTION-DEFINITION :

- Les lymphomes primitifs du tube digestif sont des lymphomes non-hodgkiniens (LNH)
- L'ensemble des proliférations tumorales malignes primitives se développant au dépend du tissu par définition du MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) (Isaacson, 2005) tissu lymphoïde du tube digestif. Prolifération clonale de lymphocytes (phénotype B et T) à différents stades de différenciation.

ÉPIDEMIOLOGIE / FACTEURS ÉTIOLOGIQUES :

- Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) du tube digestif sont rares, correspondant à 1% des tumeurs malignes gastro-intestinales.
- Les localisations gastro-intestinales représentent 36% des formes extra-ganglionnaires de LMNH
- Lymphome B : 90%.
- Lymphome T : 10%.
- Les localisations gastriques sont le plus souvent rencontrées, suivies de celles du grêle et du côlon
- Age moyen : 50-70 ans
- Sex-ratio : $\sigma/\varphi = 2$.

Facteurs étiologiques :

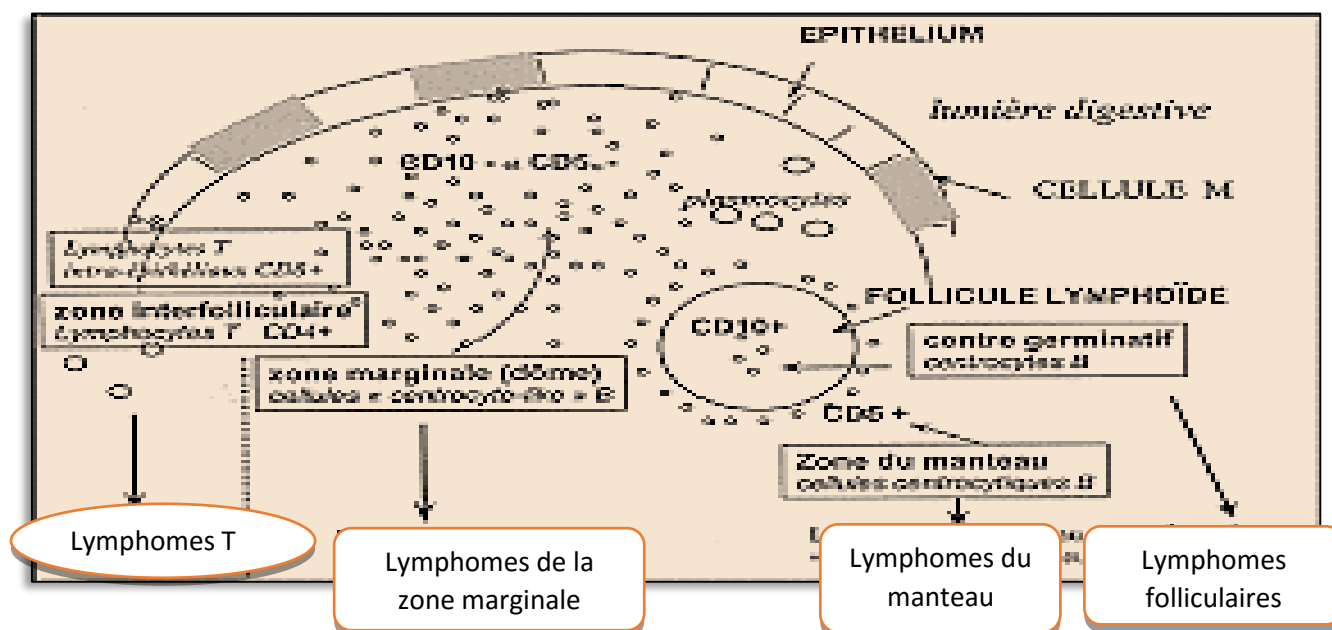
- Helicobacter Pylori (HP): Gastrite à HP et l'activation des lymphocytes B sont à l'origine du lymphome de MALT gastrique, avec un risque relatif de survenue d'un lymphome de 6,3.
- Antécédents de radio-chimiothérapie ou immunosuppresseurs.
- Formes familiales.
- LNH grêliques : Maladie cœliaque de l'adulte, dermatite herpétiforme (lymphome T).
- Infection à VIH à un stade avancé de la maladie
- HTLV1 : lymphome T
- HVC : lymphome B de bas grade
- EPSTEIN BARR Virus : Lymphome de BURKITT
- HTLV1 : lymphome T

ANATOMO-PATHOLOGIE /CLASSIFICATION :

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 ou MALT.

Le MALT comporte les compartiments suivants :

- Les plaques de Peyer qui prédominent dans l'iléon
- Les follicules lymphoïdes
- L'infiltrat lympho-plasmocytaire de la lamina propria
- Les lymphocytes T intra-épithéliaux (LIE)
- Les ganglions mésentériques



Tissu lymphoïde du tube digestif (MALT) : Plaque de Peyer

Les LMNH du tube digestif se développent à partir du MALT qui est soit normalement présent au niveau de l'intestin grêle, appendice, colon, rectum, soit acquis tardivement dans l'estomac au cours d'une infection chronique par *Helicobacter pylori*.

Ces lymphomes digestifs se développent à partir des lymphocytes B (90%), ou T (10%)

Classification :OMS 2016

1- Lymphomes à cellules B :

- Lymphomes de la zone marginale du MALT.
- Lymphomes du manteau.
- Lymphomes folliculaires.
- Lymphomes diffus à grandes cellules.
- Lymphomes de Burkitt.

2- Lymphomes à cellules T :

- Lymphome T intestinal associé à une entéropathie.
- Lymphome T intestinal non associé à une entéropathie.

DIAGNOSTIC :

Circonstances de découverte : Les symptômes digestifs conduisant au diagnostic de LPTD sont généralement aspécifiques et dépendent de la localisation du lymphome.

- Symptômes peu spécifiques : asthénie, amaigrissement, épigastralgie, masse abdominale, anémie,...
- Urgence chirurgicale : hémorragie digestive, occlusion intestinale, péritonite

Le diagnostic de LMNH digestif:

- Souvent sur biopsies endoscopiques pour les formes accessibles
- Rarement sur biopsies chirurgicales
- Classer un LMNH digestif nécessite au moins 10 fragments biopsiques pour une analyse morphologique, une immunohistochimie, et éventuellement des études de biologie moléculaire.

BILAN D'EXTENSION ET STADE CLINIQUE :

Bilan à pratiquer lors de la découverte d'un lymphome gastro-intestinal	
Examen clinique	<ul style="list-style-type: none">- âge, poids, taille, index activité OMS- adénopathies superficielles, foie, rate, ORL- signes généraux.
Sang	<ul style="list-style-type: none">- hémogramme, biologie hépatique, ionogramme, créatinine, calcium, phosphore, acide urique, électrophorèse ± immuno-fixation des protéides, VS, fibrine, LDH, bêta2-microglobuline, sérologies VIH et hépatites virales.- <i>si possible</i> : marqueurs lymphocytaires (sous-population lymphoïde B monotypique ?)
Tube digestif	<ul style="list-style-type: none">- Œso-gastroduodénoscopie, iléo-coloscopie- Transit du grêle, voire entéroscopie- Echo-endoscopie (estomac, rectum)
Autres investigations	<ul style="list-style-type: none">- TDM abdomino-pelvienne et thoracique- Clichés pulmonaires face + profil- Fibroscopie et/ou TDM du cavum, BM- LCR avec étude après cyto centrifugation (si haute malignité, disséminé)- ECG et si anomalie ou antécédent cardiaque avant anthracyclines : échographie ou fraction d'éjection isotopique.
TDM = tomodynamométrie ; BM = biopsie médullaire.	

**Stades cliniques des lymphomes non-Hodgkiniens.
Classification d'Ann-Arbor modifiée par Musshoff pour le tube digestif**

Stade I _E	Atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif sans atteinte ganglionnaire.
Stade II _E	Atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif et des ganglions régionaux sans atteinte extra-abdominale. Modification de Musshoff : stade II _{1E} = atteinte des seuls ganglions contigus ; stade II _{2E} = atteinte des ganglions régionaux non contigus.
Stade III _E	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, avec ou sans atteinte ganglionnaire associée.

TRAITEMENT :

But :

- Eradiquer Helicobacter pylori dans les localisations gastriques
- Obtenir une rémission complète.
- Eviter ou traiter les récives et les complications.

Moyens :

- Eradication de Helicobacterpylori :
 - ATB : amoxicilline (1,5g), métronidazole (1g), clarythromycine.
- IPP : oméprazole, pentoprazoel, ...
 - Chimiothérapie :
 - Mono chimiothérapie : cyclophosphamide 100mg/j ou chlorambucil 6mg/j
 - Poly chimiothérapie : CHOP. Immunothérapie :Rituximab
 - Radiothérapie.
 - Chirurgie.

Surveillance:

- Evaluer la réponse au traitement (clinico-biologique et morphologique)

MALADIE DES CHAINES LOURDES ALPHA (M-Ca)

La M-Ca = immunoproliferative small intestinal disease (IPSID) = lymphome Mediterranean

DEFINITION/INTRODUCTION :

- Prolifération maligne primitive extensive lymphoplasmocytaire (lymphocyte B) de l'intestin grêle, caractérisée par la synthèse d'une Immunoglobuline A (IgA), présente dans le sang et les autres sécrétions.
- L'IgA est anormale, monoclonale faite de chaîne lourde alpha, et dépourvue de chaîne légère
- Rôle pathogène du *Campylobacter jejuni* dans la prolifération tumorale
- Le lymphome se localise principalement au grêle et aux ganglions mésentériques, mais peut toucher l'estomac, le recto-côlon, les ganglions abdominaux plus distaux et périphériques, l'anneau de Waldeyer, la moelle osseuse et les autres organes.

ÉPIDEMIOLOGIE :

- Age : sujet jeune (10-35ans)
- Sexe ratio : $\sigma/\varphi = 1$
- Fréquence mal connue
- Répartition géographique :
 - Pays avec mauvaises conditions socio-économiques et hygiène.
 - Moyen orient et bassin méditerranéen

ETUDE CLINIQUE ET PARA CLINIQUE :

CLINIQUE :

Dominée par le syndrome de malabsorption et l'entéropathie exsudative, de début progressif ou brutal, d'évolution continue ou discontinue.

BIOLOGIE :

- Evaluer et rechercher un retentissement, une malabsorption et exsudation.
- Rechercher les chaînes lourdes alpha
 - Dans le sérum, les urines, le liquide intestinal
 - La maladie ne doit pas être écartée en l'absence des chaînes lourdes alpha

MORPHOLOGIE :

- Duodéno-jéjunoscopie :examen de choix
 - biopsies et étude immunohistochimique
- Un bilan d'extension exhaustif doit être réalisé pour classer la maladie (stade A, B, C)

EVOLUTION :

- La maladie évolue d'un stade plasmocytaire de faible degré de malignité (stade A) à un stade immunoblastique de haut degré de malignité (stade C).
- Au stade B, intermédiaire entre les précédents, l'infiltrat cellulaire est fait de plasmocytes franchement dystrophiques et d'un petit nombre d'immunoblastes.
- Plusieurs grades de malignité peuvent être observés au même moment d'un site à l'autre.
- Evolution spontanée se fait vers les complications et l'extension de la maladie

TRAITEMENT :

But :

- Traitement symptomatique
- Obtenir une rémission complète.
- Eviter ou traiter les récurrences et les complications
- Améliorer le pronostic.

Moyens :

- Correction des carences et de la malabsorption
- Les traitements sont fonction du grade de malignité :
 - Les lésions au stade A, limitées au tractus gastro-intestinal et aux ganglions satellites sont traitées par antibiothérapie orale, macrolide ou cycline, associée pendant 1 mois au métronidazole, qui éradique une éventuelle lambliaose associée.
 - En raison du caractère imprévisible de l'évolution du stade A vers un stade de haut degré de malignité, la chimiothérapie doit être instituée assez tôt chez les malades n'ayant pas répondu aux antibiotiques.
 - Les stades B et C (transformation en grandes cellules B) outre un traitement antibiotique et antiparasitaire car il peut améliorer le syndrome de malabsorption, relèvent d'une chimiothérapie.