

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (Unicancer), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

Chapitre 10

Lymphomes gastro-intestinaux

Date de cette version :
21/12/2017

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de vérifier qu'une version plus récente

n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.



RESPONSABLE DU CHAPITRE : Dr Agnès RUSKONÉ-FOURMESTRAUX, Hôpital Saint-Antoine, Service de Gastroentérologie, 184 rue du Fg Saint-Antoine - 75012 Paris

GROUPE DE TRAVAIL :

A. RUSKONÉ-FOURMESTRAUX (Saint-Antoine APHP, Paris), B. FABIANI (Saint-Antoine APHP, Paris), C. HENNEQUIN (Saint-Louis APHP), G. MALAMUT (HEGP APHP, Paris), T. MATYSIAK-BUDNIK (CHU Nantes), C. THIEBLEMONT (Saint-Louis APHP, Paris)

RELECTURE : L. BEDENNE (CHU Dijon), P. MAINGON (APHP)

Comment citer ce chapitre :

Matysiak-Budnik T, Fabiani B, Hennequin C, Thieblemont C, Malamut G, Cadiot G, Bouché O, Ruskoné-Fourmestraux A, on behalf of the Thesaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Gastrointestinal lymphomas: French Intergroup Clinical Practice Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFH) Dig Liver Dis sous presse

10.1. 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. Leurs incidences varient 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, Ruskoné-Fourmestraux, 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 thérapeutiques randomisés propres aux localisations digestives. Ainsi, l'indication des chimiothérapies s'inspire pour les formes chimio-sensibles des résultats d'études randomisées obtenus pour les LNH ganglionnaires beaucoup plus nombreux. Les recommandations publiées concernent essentiellement les lymphomes gastriques et sont issues du résultat de petites séries ou

d'avis d'experts, comme celles récemment publiées par le groupe d'étude des lymphomes gastro-intestinaux Européen (EGILS group= EuropeanGastro-Intestinal LymphomaStudy group) (Ruskoné-Fourmestraux, 2011) ou par la société européenne d'oncologie (ESMO) (Zucca, 2013).

La prise en charge de ces lymphomes gastro-intestinaux, notamment les stratégies thérapeutiques sont spécifiques du type histologique et de leur localisation dans le tube digestif avec la particularité pour le lymphome gastrique du MALT, le plus fréquent, d'avoir pour origine une gastrite à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

10.2. DIAGNOSTIC - CLASSIFICATIONS ANATOMOPATHOLOGIQUES

Le diagnostic de lymphome est fait et confirmé par relecture d'experts :

- sur des biopsies endoscopiques, plus rarement lors d'une intervention chirurgicale en urgence pour hémorragie digestive ou occlusion (localisation grêlique) (Fischbach, 2008) ;
- les biopsies doivent être multiples (10 à 20) et réalisées en zone tumorale mais aussi non tumorale de l'antra et du corps gastrique (recherche d'*H. pylori* et de lésions associées telles qu'une atrophie et une métaplasie intestinale) ;
- Les biopsies doivent être fixées dans du formol pour étude histologique, immuno-histochimique et de biologie moléculaire ;
- la congélation n'est pas utile au diagnostic mais peut être recommandée de principe dans le cadre d'études protocolaires.

Pour les formes gastriques la recherche de *H. pylori* est systématique :

- en histologie par coloration de Giemsa ou crésyl violet voire par immunohistochimie avec l'anticorps anti-*H. pylori* ;
- la culture avec antibiogramme, est recommandée après échec d'un traitement de première ligne, par un laboratoire de référence après envoi sur milieu de transport Portagerm® en flacon isotherme à 4°C ;
- la sérologie est systématique, surtout en l'absence de *H. pylori* à l'histologie ;
- le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 est utile pour affirmer la disparition de la bactérie, 4 à 6 semaines après la fin du traitement ;

- des méthodes moléculaires (en particulier PCR en temps réel) ont d'excellentes sensibilité et spécificité et permettent aussi de détecter des mutations de *H. pylori* associées avec des résistances aux macrolides. Elles ne nécessitent pas de précautions spécifiques de transport. Cependant, il n'y a pas eu de larges études testant la PCR chez les patients avec lymphomes du MALT avec seulement quelques cas rapportés (Franco, 2005).

Le statut *H. pylori* positif est défini comme une histologie positive et/ou une sérologie positive (Lehours, 2003). Les tests directs sont faits à distance de tout traitement antibiotique (au moins 4 semaines) et après arrêt des IPP (au moins 2 semaines).

Classifications anatomo-pathologiques (Annexe I) :

Les différents types de lymphomes primitifs du tube digestif ont été répertoriés par Isaacson (Isaacson, 2005) mais la dernière classification de l'OMS 2016 pour l'ensemble des LNH est la référence et le diagnostic doit être donné selon celle-ci (Swerdlow, 2016). Elle tient compte de l'origine cellulaire de la prolifération déterminée sur des critères morphologiques et immuno-histochimiques.

Il s'agit de lymphomes B dans 90 % des cas, rarement de lymphome T. La plupart des lymphomes primitifs digestifs sont issus du MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue). Dans les pays occidentaux, les lymphomes gastriques sont les plus fréquents. Il s'agit alors soit de lymphomes extra-ganglionnaires de la zone marginale ou lymphome de MALT, proliférations à petites cellules B, soit de lymphomes à grandes cellules B, rarement par transformation des précédents, généralement *de novo*. Dans l'intestin, toutes les variétés de LNH peuvent se rencontrer.

Pour les lymphomes gastriques extra-ganglionnaires de la zone marginale du MALT (dits lymphomes gastriques du MALT), le score de Wotherspoon n'est plus utilisé. En revanche après éradication de *H.pylori* et pour le suivi, les résultats anatomopathologiques sont donnés selon le score du GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (Copie-Bergman, 2003) (Annexe I).

Compte-tenu des implications pronostiques et thérapeutiques, le sous-type histologique du lymphome doit être établi avec précision. **Un avis auprès d'anatomopathologistes de référence est recommandé pour tous les types de lymphomes afin de confirmer le diagnostic (relecture des lames et techniques complémentaires par groupes d'experts des études en cours ou réseau LYMPHOPATH de l'INCa)** (Ruskoné-Fourmestreaux, 2011). La recherche de clonalité, non obligatoire, peut être utile dans les cas de diagnostic difficile. La recherche d'une translocation comme la translocation t (11;18) pour les lymphomes de la zone marginale du MALT est optionnelle, si accessible elle est réalisée par technique de FISH sur la biopsie fixée en formol (Dreyling, 2013). En effet, il a été démontré que cette translocation au sein des cellules tumorales était associée à la persistance du lymphome gastrique du MALT après éradication de *H. pylori* (Liu, 2002) et à un plus faible taux de réponse à la chimiothérapie (Levy, 2010).

10.3. BILAN D'EXTENSION : EXPLORATIONS PRE-

THERAPEUTIQUES - STADE CLINIQUE

Pour les examens de référence ce bilan est globalement le même quel que soit le type histologique et le siège du lymphome (**accord d'experts**) (Ruskoné-Fourmestaux, 2011, Zucca, 2013).

10.3.1. Clinique

- État général OMS
- Signes généraux
- Examen : aires ganglionnaires, foie, rate, examen ORL

10.3.2. Biologique

REFERENCES :

- Hémogramme
- Électrophorèse et immuno-fixation des protéides sanguins
- LDH
- Sérologies HIV, hépatites B et C.

OPTIONS (intérêt discutable ou selon le type de lymphome) :

- Sérologie *H. pylori* (lymphomes gastriques et surtout si histologie négative pour la bactérie) (Lehours, 2003)
- Biologie hépatique
- Uricémie
- Anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase (lymphomes T)
- Recherche dans le sang d'une sous-population lymphoïde monotypique

10.3.3. Endoscopique

REFERENCES :

- **Œso-gastro-duodéoscopie et iléo-coloscopie avec biopsies systématiques même en l'absence de lésion macroscopique** (Fischbach, 2008) ;
- **Écho-endoscopie digestive pour les localisations gastriques : intérêt pronostique lors du diagnostic et rarement pour le suivi si traitement médical** (Fischbach, 2002, Levy, 1997, Palazzo, 1993, Ruskoné-Fourmestaux, 2001).

OPTIONS (intérêt discutable ou selon le type de lymphome) :

- Entéro-IRM voire entéroscopie si biopsies grêliques nécessaires au diagnostic (éventualité rare) ;
- Vidéocapsule, rarement utile (Flieger, 2005) ;
- Écho-endoscopie (autre l'estomac) éventuellement pour les rares localisations œsophagiennes ou rectales.

10.3.4. Autres explorations

REFERENCES :

- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien**
- **Scanner et/ou endoscopie du cavum et biopsies en cas de doute à l'examen ORL ou si symptomatologie ORL**

OPTIONS (intérêt discutable ou selon le type de lymphome) :

- **Biopsie ostéomédullaire** systématique pour certains types de lymphomes (folliculaires B, à cellules B du manteau par exemple) elle est devenue optionnelle pour d'autres (pour MALT gastrique : seulement si non régression après éradication de *H. pylori* et optionnel pour lymphomes à grandes cellules B) (Cheson, 2014).
- TEP-FDG pour déterminer la chimio sensibilité sous traitement par immuno-chimiothérapie pour les lymphomes diffus à grandes cellules B et les lymphomes folliculaires. Cet examen est en cours d'évaluation dans les lymphomes de la zone marginale du MALT où il est généralement négatif. Certaines hyperfixations ont néanmoins été retrouvées à un degré moindre, dans les lymphomes du MALT ne répondant pas à l'éradication de *Helicobacter pylori* faisant suspecter une transformation (Song, 2011, Treglia, 2015).
- Étude du LCR (avec cyto centrifugation) pour les lymphomes à fort risque d'atteinte ou de rechute au niveau du système nerveux central (haut degré de malignité ou forte masse tumorale ou sous-type histologique Burkitt)
- ECG et étude de la fonction myocardique : fraction d'éjection ventriculaire ou échographie cardiaque si anthracyclines envisagées pour les lymphomes de haut degré de malignité.

10.3.5. Stades cliniques

Donné selon la "classification" d'Ann Arbor modifiée par Musshoff, il rend compte des résultats du bilan d'extension (Musshoff, 1977). Certains lymphomes primitifs digestifs sont localisés (70 % des cas) : on identifie le stade IE (atteinte pariétale digestive) ou de stade IIE1 (atteinte ganglionnaire para-tumorale) ou IIE2 (atteinte ganglionnaire à distance de plus mauvais pronostic). D'autres classifications

spécifiques des localisations digestives sont utilisées en particulier celle du groupe EGILS inspirée de la classification TNM (Paris staging system) (Ruskoné-Fourmestreaux, 2003). Elle est utile pour les localisations gastriques explorées par échoendoscopie afin de codifier l'atteinte pariétale (Annexe II).

Outre le stade clinique, d'autres paramètres ont été identifiés dans l'Index pronostique international pour les lymphomes non-hodgkiniens. Celui-ci conditionne, pour les lymphomes dits agressifs de haut degré de malignité, le pronostic et l'attitude thérapeutique. Il 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 (Fischbach, 2000, Ruskoné-Fourmestreaux, 1993).

10.4. TRAITEMENTS

10.4.1. Lymphomes B gastriques

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

REFERENCES : (accord d'experts, recommandations EGILS : Ruskoné-Fourmestreaux, 2011, ESMO : Dreyling, 2013)

Éradication de *H. pylori* : en principe réservée aux lymphomes de statut *H. pylori* positif (histologie et/ou sérologie positive), mais conseillée même si le statut *H. pylori* est négatif (Park, 2010, Raderer, 2006). Quant au choix du traitement, on peut se référer aux dernières recommandations de Maastricht (Malfertheiner et al, 2017), GUT 2017), ou bien de l'HAS de 2017. L'option optimale est de proposer un traitement guidé par une étude de sensibilité (antibiogramme), c'est à dire un traitement "orienté". Toutefois, si cette étude ne peut pas être réalisée, on peut proposer un traitement "probabiliste". En France, compte-tenu du taux de résistance à la clarithromycine importante, en première ligne deux traitements peuvent être proposés, soit la quadrithérapie concomitante (IPP x 2 + amoxicilline 1g x 2 + métronidazole 500mg x 2 + clarithromycine 500 mg x2 pendant 14 jours), soit la quadruple thérapie contenant du bismuth (IPP x 2 + PYLERA®) pendant 10 jours. En seconde ligne, on propose le traitement alternatif non utilisé en première ligne, alors que la troisième ligne doit obligatoirement être guidée par l'antibiogramme (Malfertheiner, 2017).

- **Contrôle 6 semaines après la fin du traitement vérifiant l'éradication de *H. pylori* (test respiratoire à l'urée C13 : Helikit® ou Infaï®) et l'absence de progression endoscopique du lymphome.**
- **Suivi endoscopique (multiples biopsies sur zones cicatricielles) tous les 4 à 6 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois la deuxième année puis une fois par an.**

La réponse tumorale est appréciée endoscopiquement et histologiquement : cicatrisation des lésions macroscopiques et régression histologique de l'infiltration lymphocytaire qui est appréciée au mieux selon la **classification du GELA (Copie-Bergman, 2003)** :

- 1- La disparition de l'infiltration tumorale (**Complete response : CR**) ou la persistance de quelques agrégats de lymphocytes dans le chorion (**probable minimal residual disease : pMRD**) sont considérées comme signant une rémission clinique complète.
- 2- La persistance d'une infiltration du chorion par des lymphocytes, sans lésion lympho-épithéliale (**responding residual disease : rRD**) est considérée comme une réponse partielle.

L'absence de changement par rapport aux prélèvements initiaux (**no change : NC**) est considérée comme une non réponse au traitement.

Les séries publiées rapportent des taux de rémission variables en fonction des modalités du bilan et du stade clinique initial. L'écho-endoscopie initiale a une valeur pronostique et prédictive de la réponse du lymphome à l'éradication de la bactérie (Fischbach, 2002, Levy, 1997, Ruskoné-Fourmestreaux, 2001) mais est peu utile pour le suivi. **Ainsi les chances de rémission complète sont de 80 % pour les formes de stade IE (évaluées par écho-endoscopie) et de statut *H. pylori* positif : (Fischbach, 2000, Ruskoné-Fourmestreaux, 2001, Janssen 2009, Zullo, 2010). Une translocation t (11;18) dans les cellules tumorales s'accompagne d'une résistance du lymphome à l'éradication de *H. pylori* (Liu, 2002).**

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

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

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

Traitements en cas de non régression du lymphome après éradication de *H. pylori*:

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

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

Radiothérapie (Annexe III) :

Les LNH de faible malignité à petites cellules sont sensibles à de faibles doses de radiothérapie. Pour les lymphomes gastriques localisés, la radiothérapie exclusive en cas d'échec du traitement antibiotique donne de très bons résultats sans effets secondaires à long terme : 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** (Zullo bis , 2010) 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 % (Ruskoné-Fourmestreaux, 2015).**

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 (Grade B ; Annexe III) (Ruskoné-Fourmestreaux, 2015, Nam, 2014).

Chimiothérapie et immunothérapie (voir protocoles Annexe IV) :

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

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

L'entretien par rituximab avec une perfusion de 375 mg/m² tous les 2 mois durant 2 ans a démontré un bénéfice en première ligne seulement dans les lymphomes ganglionnaires folliculaires (Salles, 2011). Pour les autres lymphomes indolents, de type non folliculaire comme ceux de type MALT, l'entretien **n'est pas recommandé et est actuellement en cours d'évaluation dans les lymphomes de MALT toutes localisations (Essai IELSG 38, phase II). Aussi actuellement bien que certains proposent la chimiothérapie dans des formes localisées, elle est plutôt envisagée pour les lymphomes du MALT disséminés (voir protocoles annexe IV).** Une polychimiothérapie contenant des anthracyclines est à garder en cas de transformation histologique en lymphome agressif et n'est pas justifiée en

première ligne (avis d'expert).

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

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

Essais cliniques ou cohortes :

- Cohorte du GELD (Groupe d'Etude des Lymphomes Digestifs) lymphomes gastriques du MALT localisés après éradication de *H. pylori* : facteurs pronostiques et surveillance clinique avec études satellites de biologie moléculaire. Coordonnateur gastroentérologie : Dr Agnès RUSKONÉ-FOURMESTRAUX, Hôpital St Antoine, 75012 PARIS. Tel 01 49 28 31 70. E-mail agnes.fourmestraux@aphp.fr ; coordonnateur comité de relecture anatomie pathologique : Dr Bettina FABIANI service d'anatomie pathologique du Pr Jean-François FLEJOU, Hôpital St Antoine, 750012 PARIS. Tel 01 49 28 21 76. E-mail bettina.fabiani@aphp.fr ; biologie moléculaire : Dr Pascale CERVERA ; hématologie : service du Pr M. MOHTY).
- Cohorte des lymphomes gastriques du MALT de l'Hôpital Henri Mondor. Gastroentérologues : Dr Michaël LEVY, Pr Jean-Charles DELCHIER (coordonnateur) ; hématologue : Pr Corinne HAIOUN ; pathologistes : Pr Christiane COPIE-BERGMAN, Pr Philippe GAULARD ; biologie moléculaire : Pr Karen LEROY, Pr Marie-Hélène DELFAU-LARUE.

10.4.1.2. Lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBC)

REFERENCE (protocole Annexe IV) :

Chimiothérapie R-CHOP associant le rituximab au CHOP (doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone) (Grade A) pour 6 ou 8 cycles toutes les 3 semaines (Raderer, 2002).

Éradication de *H. pylori* systématique en vue de traiter l'éventuelle prolifération à petites cellules de type MALT associée.

Il a été démontré dans les lymphomes ganglionnaires (mais jamais dans des études de lymphomes gastriques seuls), que l'association du rituximab à la chimiothérapie (protocole « R-CHOP ») entraîne une survie supérieure comparée au CHOP seul (Coiffier, 2002).

OPTIONS :

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

10.4.2. Lymphomes B intestinaux

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

10.4.2.1. Lymphomes diffus à grandes cellules B

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

La seule indication de la chirurgie est en cas de complication inaugurale. Elle est alors suivie d'une chimiothérapie adjuvante (4 cures de R- CHOP ; annexe IV) (accord d'experts) (Raderer, 2002, Ruskoné-Fourmestaux, 1993).

10.4.2.2. Lymphomes du manteau

Il s'agit du type histologique le plus fréquent des polyposes lymphomateuses intestinales. Ces lymphomes sont souvent disséminés avec atteinte multifocale de plusieurs segments du tube digestif. Des localisations ganglionnaires, médullaire voire sanguine sont fréquentes. Ils sont caractérisés par une chimiorésistance relative et une évolution péjorative après chimiothérapie à doses conventionnelles (Ruskoné-Fourmestaux 2010, Ruskoné-Fourmestaux, 1997, Dreyling, 2013).

Actuellement, les sujets les plus jeunes (moins de 65 ans) relèvent d'un traitement d'induction de type R-DHAX (P ou C), suivi d'une consolidation par intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques , et d'un traitement d'entretien par rituximab durant 2 ans. La prise en charge se fait dans les services d'hématologie.

Chez les sujets de plus de 65 ans et moins de 80 ans, un traitement par R-CHOP avec entretien par Rituximab sur au moins 2 ans est la recommandation actuelle (Kluin-Nelemans, 2011, Dreyling, 2013) (Grade B).

10.4.2.3. Lymphomes extra-ganglionnaires de la zone marginale du MALT (faible degré de malignité)

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

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

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

La radiothérapie est inenvisageable du fait de la mobilité intestinale.

10.4.2.4. Lymphomes folliculaires

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

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

Lorsqu'un traitement est nécessaire dans les formes symptomatiques et/ou forte masse tumorale : (critère GELF), le traitement de référence repose sur l'association d'une chimiothérapie par CVP ou CHOP associée au rituximab avec un traitement d'entretien par rituximab de 375 mg/m² tous les 2 mois durant 2 ans (forme la plus utilisée de ce traitement d'entretien).

10.4.2.5. Lymphomes de Burkitt

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

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

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

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

10.4.2.6. IPSID - maladie des chaînes alpha (M-Ca)

La M-Ca décrite chez les patients jeunes vivant autour du bassin méditerranéen, a vu sa prévalence diminuer au point qu'elle a quasi disparu dans les pays occidentaux. Il s'agit d'un lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale ou lymphome de MALT atteignant le système IgA-exocrine des muqueuses (Rambaud, 1994, Rambaud, 1989). Une étude a mis en évidence le rôle pathogène de *Campylobacter jejuni* dans la prolifération tumorale (Lecuit, 2004). Le lymphome se localise principalement au grêle et aux ganglions mésentériques, mais peut toucher l'estomac, le recto-côlon, les ganglions abdominaux plus distaux et périphériques, l'anneau de Waldeyer, la moelle osseuse et les autres organes.

La maladie évolue d'un stade plasmocytaire de faible degré de malignité (stade A) à

un stade immunoblastique de haut degré de malignité (stade C). Au stade B, intermédiaire entre les précédents, l'infiltrat cellulaire est fait de plasmocytes franchement dystrophiques et d'un petit nombre d'immunoblastes. Surtout, plusieurs grades de malignité peuvent être observés au même moment d'un site à l'autre. Aussi, un bilan d'extension exhaustif doit-il être réalisé.

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

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

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

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

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

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

10.4.3. Lymphomes T intestinaux

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

caractérisée par une expansion de petits lymphocytes intraépithéliaux de phénotype anormal (pas d'expression en surface du complexe CD3-récepteur T, mais CD3+ en intracellulaire en IHC et CD8- , CD103+) (Cellier, 2000, Cellier, 1998). Elle se complique en lymphome T de haut degré de malignité dans 30 à 50 % des cas à 5 ans et son pronostic est sombre avec moins de 45 % des patients en vie 5 ans après le diagnostic (Malamut, 2009). Son diagnostic est difficile et nécessite notamment des études immunohistochimiques, phénotypiques et de biologie moléculaire (PCR Multiplex) spécialisées. Issus de l'intestin grêle proximal, les LIE anormaux de la sprue réfractaire peuvent se propager à l'ensemble du tube digestif (grêle distal, estomac, côlon), circuler dans le sang et se localiser dans la moelle osseuse, et divers épithéliums comme la peau, les poumons, les sinus du fait de leur épithéliotropisme. Plus récemment ont été identifiées des leucémies à grain, LGL (Large granular lymphocytic Leukemia) qui, de la périphérie, envahissent l'intestin des patients coeliaques leur conférant ainsi une résistance au régime sans gluten. Il s'agit d'un diagnostic différentiel de la SR II en raison de la persistance d'un syndrome de malabsorption, de l'atrophie villositaire et d'un clone T intestinal chez des patients coeliaques. La cytométrie de flux permet le diagnostic en montrant l'expression habituelle des marqueurs CD8 et CD57 chez ces patients (Malamut, 2012).

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

Le but consiste à guérir les patients avec SR II et à prévenir l'apparition de lymphomes T de haut degré de malignité appelés « Enteropathy Associated T cell Lymphoma » (EATL). Ces lymphomes T de haut degré de malignité (EATL) sont rares (incidence évaluée entre 0,22 et 1,9/100 000 habitants)(Askling, 2002) mais de pronostic sombre avec une survie ne dépassant pas 20 % à 5 ans. **L'EATL peut être diagnostiqué au cours d'une urgence chirurgicale et révéler la maladie cœliaque. A l'inverse, lorsque la maladie cœliaque est connue, le lymphome doit être recherché devant une résistance au régime sans gluten et son diagnostic peut être difficile.** Il repose sur l'entéroscopie, la tomographie par émission de positons thoraco-abdominale, le TEP-scan voire la laparotomie ou laparoscopie exploratrice.

La prise en charge et le traitement des EATL de l'ensemble de ces lymphoproliférations intestinales sont également discutés en RCP nationale du CELAC (cf. § 10.4.4.).

10.4.4. Études cliniques et observatoires pour les lymphomes intestinaux B et T

La diversité des formes anatomo-cliniques et leur rareté nécessitent une concertation entre cliniciens et anatomopathologistes.

- Observatoire du GELD pour les lymphomes B intestinaux avec traitement spécifique de chaque sous-type histologique Dr Agnès Ruskoné-Fourmestraux, Hôpital St Antoine, 75012 PARIS. Tel : 01 49 28 31 72. E-mail : agnes.fourmestraux@aphp.fr (coordonnateur anatomo-pathologie : Dr Bettina Fabiani, Hôpital Saint Antoine, bettina.fabiani@aphp.fr).

- Essais cliniques rejoignant les protocoles hématologiques des formes ganglionnaires pour les lymphomes à cellules du manteau (polyposelymphomateuse), les lymphomes à grandes cellules B et les lymphomes de MALT, et les lymphomes T. Contact Pr. C. Thieblemont, Hôpital Saint-Louis, service d'hémo-oncologie, Paris. Représentant LYSA : e-mail catherine.thieblemont@aphp.fr.

- Observatoire des lymphomes T intestinaux du Groupe CELAC (Centre Expert national des Lymphomes Associés à la maladie Coéliqua (coordonnateur Pr Christophe Cellier, Pr Georgia Malamut Hôpital Européen Georges Pompidou. christophe.cellier@aphp.fr; georgia.malamut@aphp.fr).

- Essai testant un anticorps anti-IL-15 dans la sprue réfractaire de type II (CELIM-RCD-002), essai international Celimmune LLC (investigateur principal USA : Dr Francisco Leon ; investigateurs France : Pr Christophe Cellier/Pr Georgia Malamut ; premières inclusions prévues en janvier 2016.

10.5. SURVEILLANCE

10.5.1. Après immuno-chimiothérapie ou radiothérapie

Classiquement, la surveillance des lymphomes après chimiothérapie et/ou chirurgie et/ou radiothérapie prévoit un bilan post thérapeutique puis annuel pendant 10 ans comprenant : un examen clinique, un contrôle biologique (LDH, bêta 2 microglobulinémie, biologie hépatique) et éventuellement selon le type de lymphome un scanner abdomino-thoracique et un contrôle endoscopique du site principal initialement atteint.

10.5.2. Attitude non codifiée à moduler en fonction du type histologique (accord d'experts)

1. Haut degré de malignité : surveillance clinique tous les 3 mois durant la 1^{ère} année puis tous les 6 mois la 2^{ème} année, puis 1 fois par an, avec examen clinique, endoscopique et taux de LDH ; durée du suivi : 5 – 10 ans (avis

d'expert). Aucun examen d'imagerie ni par scanner ni par FDG-PET scan n'est recommandé. La fréquence optimale des contrôles endoscopiques est indéterminée.

2. Faible degré de malignité : risque de rechute permanent (LNH folliculaires) d'où surveillance régulière au long cours et examens complémentaires orientés par les signes cliniques.

Pour les lymphomes de la zone marginale du MALT après éradication de *H. pylori*, il a été proposé une surveillance clinique et endoscopique, annuelle pendant au moins 10 ans. Cependant la surveillance à partir de 5 ans peut être espacée en sachant aussi que rien n'est codifié (Ruskoné-Fourmestaux, 2011). La surveillance de l'estomac laissé en place est d'autant plus importante qu'il existe une dysplasie ou métaplasie sur les biopsies, en effet des cas d'adénocarcinomes gastriques ont été signalés au cours du suivi des lymphomes guéris (Fischbach, 2007 ; Zullo, 2010; Copie-Bergman, 2005). L'étude épidémiologique des Hollandais de Capelle et al a retrouvé multiplié par 6 le risque de survenue d'un adénocarcinome gastrique par rapport à une population générale chez les patients avec antécédents de lymphomes gastriques quel que soit le traitement (Capelle, 2008).

10.6. TRAITEMENT DES RECIDIVES

Pour les lymphomes de la zone marginale du MALT de l'estomac, les récidives sont exceptionnelles il s'agirait plutôt de formes ayant incomplètement régressé, elles doivent faire penser à une mauvaise éradication de *H. pylori*. Dans le cas contraire proposer un nouveau traitement alternatif différent du premier.

Dans les autres localisations et sous- types histologiques, elles sont de mauvais pronostic. Ces patients doivent être pris en charge en milieu hématologique. Les chimiothérapies de rattrapage reposent sur des protocoles associant platine, étoposide, aracytine à fortes doses ou ifosfamide et étoposide. Chez les sujets jeunes répondeurs, il est licite d'envisager en milieu hématologique une intensification avec réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues (« autogreffe »).

10.7. ANNEXE I - CLASSIFICATIONS HISTOPATHOLOGIQUES

a- Différents types de lymphomes gastro-intestinaux selon la classification OMS (Swerdlow,2016)

Lymphomes B

- Extra-ganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses : MALT = Mucosa Associated Lymphoïde Tissue dont la Maladie des chaînes lourdes (alpha ...)
- Diffus à grandes cellules
- Du manteau
- De Burkitt
- Folliculaire

Lymphomes T

- associé ou non à une entéropathie de type intestinal (avec ou sans atrophie villositaire) de faible et surtout haut degré de malignité

b- Score histologique du GELA pour l'évaluation post-thérapeutique des lymphomes gastriques du MALT. D'après Copie-Bergman et al. 2003

Score	Lymphoidinfiltrate	LEL	Stroma
CR	Absent or scattered plasma cells and small lymphocytes in LP	Absent	Normal or empty LP and or fibrosis
pMRD	Aggregates of lymphoid cells or lymphoid nodules in the LP/MM and/or SM	Absent	Empty LP and/or fibrosis
rRD	Dense, diffuse or nodular extending around glands in the LP	Focal or absent	Focal empty LP and/or fibrosis
NC	Dense, diffuse or nodular	Present – May be absent	No changes

CR:Complete histological remission. pMRD: Probable minimal residual disease

rRD:Responding residual disease. NC: No change

10.8. ANNEXE II - STADES CLINIQUES DES LYMPHOMES NON-HODGKINIENS

Classification d'Ann Arbor modifiée par Musshoff pour le tube digestif (Musshoff 1977).

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 un ou plusieurs organes extra-ganglionnaires et/ou extra-abdominale +/- atteinte ganglionnaire notamment superficielle associée.

*stade III généralement non rencontré dans les lymphomes digestifs

PARIS staging system pour les lymphomes gastro-intestinaux : nouvelle classification adaptée au tube digestif notamment estomac et élaborée par le groupe européen EGILS (European Gastro-Intestinal LymphomaStudy group) (Ruskoné-Fourmestreaux, 2003).

TX extension non précisée

TO pas de lymphome

T1m atteinte muqueuse

T1sm atteinte s/muqueuse

T2 atteinte de musculaire muqueuse et s/séreuse

T3 atteinte de la séreuse

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

NX envahissement ganglionnaire non connu

NO pas d'envahissement ganglionnaire

N1 envahissement ganglionnaire régional

N2 envahissement ganglionnaire abdominal à distance

N3 envahissement ganglionnaire extra abdominal

MX bilan d'extension non connu

MO pas d'autre localisation métastatique

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

BX moelle non explorée

B0 pas d'atteinte médullaire

B1 infiltration médullaire

10.9. ANNEXE III - RADIOTHERAPIE TECHNIQUE (Ch. Hennequin)

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 pluri-focale)
- 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'antra
- CTV (volume tumoral clinique : volume cible anatomoclinique) : inclusion des ganglions péri-gastriques, 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, Evrard S. EMC techniques chirurgicales-appareil digestif, 1997, 40 :32)
- PTV (volume tumoral prévisionnel) : on réalisera une marge de 1 cm autour du CTV
- 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 extra-ganglionnaires 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.

10.10. ANNEXE IV - CHIMIOTHERAPIE + RITUXIMAB

➤ 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/m² x 4 injections (de S1 à S4) associée à du chlorambucil 6mg/m²/jour pendant 6 semaines

Evaluation thérapeutique durant la semaine 7 à semaine 8.

consolidation : 4 cures mensuelles comportant chacune une perfusion de rituximab à J1 avec la prise de chlorambucil 6mg/m²/jour pendant 2 semaines tous les mois

Surveillance NFS pour adaptation des doses. Boissons abondantes.

- **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/m² IV J1

DOXORUBICINE 50mg/m² IV J1 (après vérification d'une bonne fonction myocardique)

VINCRISTINE 1,4mg/m² IV J1 sans dépasser la dose de 2mg

PREDNISONNE 60mg/m² po J1 à J5

+RITUXIMAB (Mabthera®) 375mg/m². : 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/m² IV J1

DOXORUBICINE 25mg/m² IV J1 (après vérification d'une bonne fonction myocardique)

VINCRISTINE 1,4mg/m² IV J1 sans dépasser la dose de 2mg

PREDNISONNE 60mg/m² po J1 à J5

+ RITUXIMAB (Mabthera®) 375mg/m² : 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 10⁹/l et plaquettes > 100 x 10⁹/l, sinon report .

En prophylaxie primaire ou secondaire si neutropénie sévère (< 0,5 x 10⁹/l) *a fortiori* si compliqué d'un épisode fébrile, utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) et/ou réduction de la dose en fonction du contexte : âge, état nutritionnel, intention curative ou palliative.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Askling, J., Linet, M., Gridley, G., Halstensen, T.S., Ekstrom, K. & Ekbom, A. (2002) Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*, 123, 1428-1435.

2. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al (1997). Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *J Clin Oncol.* 15:1110-7.
3. Capelle LG, de Vries AC, Looman CW et al. (2008). Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. *Eur J Cancer*; **44**: 2470-6.
4. Carbonnel, F., d'Almagne, H., Lavergne, A., Matuchansky, C., Brouet, J.C., Sigaux, F., Beaugerie, L., Nemeth, J., Coffin, B., Cosnes, J., Gendre, J.P. & Rambaud, J.C. (1999) The clinicopathological features of extensive small intestinal CD4 T cell infiltration. *Gut*, 45, 662-667.
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20; **32**(27):3059-68.
6. Cellier, C., Patey, N., Mauvieux, L., Jabri, B., Delabesse, E., Cervoni, J.P., Burtin, M.L., Guy-Grand, D., Bouhnik, Y., Modigliani, R., Barbier, J.P., Macintyre, E., Brousse, N. & Cerf-Bensussan, N. (1998) Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology*, 114, 471-481.
7. Cellier, C., Delabesse, E., Helmer, C., Patey, N., Matuchansky, C., Jabri, B., Macintyre, E., Cerf-Bensussan, N. & Brousse, N. (2000) Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet*, 356, 203-208.
8. Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R., Morel, P., Van Den Neste, E., Salles, G., Gaulard, P., Reyes, F., Lederlin, P. & Gisselbrecht, C. (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 346, 235-242.
9. Copie-Bergman, C., Gaulard, P., Lavergne-Slove, A., Brousse, N., Flejou, J.F., Dordonne, K., de Mascarel, A. & Wotherspoon, A.C. (2003) Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma. *Gut*, 52, 1656.
10. Copie-Bergman, C., Locher, C., Levy, M., Chaumette, M.T., Haioun, C., Delfau-

- Larue, M.H., Leroy, K., Gaulard, P. & Delchier, J.C. (2005) Metachronous gastric MALT lymphoma and early gastric cancer: is residual lymphoma a risk factor for the development of gastric carcinoma? *Ann Oncol*, 16, 1232-1236.
11. Damaj, G., Verkarre, V., Delmer, A., Solal-Celigny, P., Yakoub-Agha, I., Cellier, C., Maurschhauser, F., Bouabdallah, R., Leblond, V., Lefrere, F., Bouscary, D., Audouin, J., Coiffier, B., Varet, B., Molina, T., Brousse, N. & Hermine, O. (2003) Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a study of 25 cases and a literature review. *Ann Oncol*, 14, 623-629.
 12. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, Klün-Nelemans JC, Ladetto M, Le Gouill S, Iannitto E, Pileri S, Rodriguez J, Schmitz N, Wotherspoon A, Zinzani P, Zucca E. (2013) ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013 Apr;24(4):857-77.
 13. Fischbach, W., Dragosics, B., Kolve-Goebeler, M.E., Ohmann, C., Greiner, A., Yang, Q., Bohm, S., Verreet, P., Horstmann, O., Busch, M., Duhmke, E., Müller-Hermelink, H.K. & Wilms, K. (2000) Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology*, 119, 1191-1202.
 14. Fischbach, W., Goebeler-Kolve, M.E. & Greiner, A. (2002) Diagnostic accuracy of EUS in the local staging of primary gastric lymphoma: results of a prospective, multicenter study comparing EUS with histopathologic stage. *Gastrointest Endosc*, 56, 696-700.
 15. Fischbach, W., Goebeler, M.E., Ruskoné-Fourmesttraux, A., Wundisch, T., Neubauer, A., Raderer, M. & Savio, A. (2007) Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut*, 56, 1685-1687.
 16. Fischbach, W. (2008) Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a challenge for endoscopy. *Gastrointest Endosc*, 68, 632-634.
 17. Flieger, D., Keller, R., May, A., Ell, C. & Fischbach, W. (2005) Capsule endoscopy in gastrointestinal lymphomas. *Endoscopy*, 37, 1174-1180.
 18. Franco M, Rugge M, D'Andrea E, Mescoli C, Menin C, Farinati F. (2005) Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori*: scratch and win.. *Scand J Gastroenterol*, 40, 115-119.

19. Gisselbrecht, C. Gaulard, P. Lepage, E et al. (1998) Prognosis significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin lymphomas (GELA). *Blood*,**92**,76-82.
20. Gobbi, P.G., Corbella, F., Valentino, F., Bergonzi, M., Sangalli, C., Perfetti, V. & Corazza, G.R. (2009) Complete long-term response to radiotherapy of gastric early-stage marginal zone lymphoma resistant to both anti-Helicobacter pylori antibiotics and chemotherapy. *Ann Oncol*,**20**, 465-468.
21. Isaacson, P.G. (2005) Update on MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*,**18**, 57-68.
22. Janssen, J. (2009) The impact of EUS in primary gastric lymphoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*,**23**, 671-678.
23. Kim SJ, Choi CW, Mun YC, et al (2011). Multicenter retrospective analysis of 581 patients with primary intestinal non-hodgkin lymphoma from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL). *BMC Cancer*; 11:321.
24. Koch, P., del Valle, F., Berdel, W.E., Willich, N.A., Reers, B., Hiddemann, W., Grothaus-Pinke, B., Reinartz, G., Brockmann, J., Temmesfeld, A., Schmitz, R., Rube, C., Probst, A., Jaenke, G., Bodenstein, H., Junker, A., Pott, C., Schultze, J., Heinecke, A., Parwaresch, R. & Tiemann, M. (2001) Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma--results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol*,**19**, 3874-3883.
25. Kluin-Nelemans, H. C., Doorduijn, J. K. (2011) Treatment of elderly patients with mantle cell lymphoma *Semin Hematol*,**48**,208-13
26. Kodama, T., Ohshima, K., Nomura, K., Taniwaki, M., Nakamura, N., Nakamura, S., Kohno, S., Yamamoto, J., Karube, K., Yamasita, Y., Shirakusa, T. & Kikuchi, M. (2005) Lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract, including mantle cell lymphoma, follicular lymphoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Histopathology*,**47**, 467-478.
27. Lecuit, M., Abachin, E., Martin, A., Poyart, C., Pochart, P., Suarez, F., Bengoufa, D., Feuillard, J., Lavergne, A., Gordon, J.I., Berche, P., Guillevin, L. & Lortholary, O. (2004) Immunoproliferative small intestinal disease associated with Campylobacter jejuni. *N Engl J Med*,**350**, 239-248.
28. Lehours, P., Ruskoné-Fourmestreaux, A., Lavergne, A., Cantet, F. & Megraud, F. (2003) Which test to use to detect Helicobacter pylori infection in patients with

low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol*,**98**, 291-295.

29. Lepage C, Bouvier AM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J. (2006) Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: a well-defined French population study. *Am J Gastroenterol*, **101**,2826-2832.
30. Levy, M., Hammel, P., Lamarque, D., Marty, O., Chaumette, M.T., Haioun, C., Blazquez, M. & Delchier, J.C. (1997) Endoscopic ultrasonography for the initial staging and follow-up in patients with low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue treated medically. *Gastrointest Endosc*,**46**, 328-333.
31. Levy, M., Copie-Bergman, C., Molinier-Frenkel, V., Riou, A., Haioun, C., Gaulard, P., Delfau-Larue, M.H., Sobhani, I., Leroy, K. & Delchier, J.C. (2010) Treatment of t(11;18)-positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with rituximab and chlorambucil: clinical, histological, and molecular follow-up. *Leuk Lymphoma*,**51**, 284-290.
32. Liu, H., Ye, H., Ruskoné-Fourmestraux, A., De Jong, D., Pileri, S., Thiede, C., Lavergne, A., Boot, H., Caletti, G., Wundisch, T., Molina, T., Taal, B.G., Elena, S., Thomas, T., Zinzani, P.L., Neubauer, A., Stolte, M., Hamoudi, R.A., Dogan, A., Isaacson, P.G. & Du, M.Q. (2002) T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology*,**122**, 1286-1294.
33. Malamut, G., Afchain, P., Verkarre, V., Lecomte, T., Amiot, A., Damotte, D., Bouhnik, Y., Colombel, J.F., Delchier, J.C., Allez, M., Cosnes, J., Lavergne-Slove, A., Meresse, B., Trinquart, L., Macintyre, E., Radford-Weiss, I., Hermine, O., Brousse, N., Cerf-Bensussan, N. & Cellier, C. (2009) Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*,**136**, 81-90.
34. Malamut G, Meresse B, Verkarre V, Kaltenbach S, Montcuquet N, Duong Van Huyen JP, Callens C, Lenglet J, Rahmi G, Samaha E, Ranque B, Macintyre E, Radford-Weiss I, Hermine O, Cerf-Bensussan N, Cellier C (2012). Large granular lymphocytic leukemia: a treatable form of refractory celiac disease. *Gastroenterology*, **143**(6):1470-1472.e2.
35. Malamut G, Meresse B, Kaltenbach S, Derrieux C, Verkarre V, Macintyre E, Ruskoné-Fourmestraux A, Fabiani B, Radford-Weiss I, Brousse N, Hermine O, Cerf-Bensussan N, Cellier C). (2015). Small intestinal CD4+ T-cell lymphoma is a heterogenous entity with common pathology features. *Clin gastroenterol Hepatol*,**12**: 599-608.

36. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM (2017); European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, Jan;66(1):6-30.
37. Matysiak-Budnik T, Jamet P, Fabiani B, Nion-Larmurier I, Marjanovic Z, Ruskoné-Fourmestraux A. (2013). Primary intestinal B-cell lymphoma: a prospective multicentre clinical study of 91 cases. *Dig Liver Dis*, **45**, 947-52.
38. Misdraji J, Harris NL, Hasserjian RP, Lauwers GY, Ferry JA (2011). Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol*; **35**:1255-63.
39. Musshoff, K. (1977) [Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl)]. *Strahlentherapie*, **153**, 218-221.
40. Nam TK, Ahn JS, Choi YD et al. (2014) The role of radiotherapy in the treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer Res Treat* , **46**, 33-40.
41. Palazzo, L., Roseau, G., Ruskoné-Fourmestraux, A., Rougier, P., Chaussade, S., Rambaud, J.C., Couturier, D. & Paolaggi, J.A. (1993) Endoscopic ultrasonography in the local staging of primary gastric lymphoma. *Endoscopy*, **25**, 502-508.
42. Park, W., Chang, S.K., Yang, W.I., Ko, Y.H., Huh, S.J., Ahn, Y.C. & Suh, C.O. (2004) Rationale for radiotherapy as a treatment modality in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **58**, 1480-1486.
43. Park, H.S., Kim, Y.J., Yang, W.I., Suh, C.O. & Lee, Y.C. (2010) Treatment outcome of localized Helicobacter pylori-negative low-grade gastric MALT lymphoma. *World J Gastroenterol*, **16**, 2158-2162.
44. Patte, C., Ribrag, V. & Brugieres, L. (2007) [Non Hodgkin's lymphoma in adolescents]. *Bull Cancer*, **94**, 339-348.
45. Raderer, M., Chott, A., Drach, J., Montalban, C., Dragosics, B., Jager, U., Puspok, A., Osterreicher, C. & Zielinski, C.C. (2002) Chemotherapy for management of localised high-grade gastric B-cell lymphoma: how much is necessary? *Ann Oncol*, **13**, 1094-1098.

46. Raderer, M., Streubel, B., Wohrer, S., Hafner, M. & Chott, A. (2006) Successful antibiotic treatment of *Helicobacter pylori* negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. *Gut*, **55**, 616-618.
47. Rambaud, J.C. & Halphen, M. (1989) Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): relationships with alpha-chain disease. *Gastroenterol Intern*, **2**, 33-41.
48. Rambaud, J.C., Brouet, J.C. & Seligmann, M. (1994) Alpha chain disease and related lymphoproliferative disorders. In: *Handbook of mucosal Immunol* (ed. by Ogra), pp. 425-433. Academic Press, New York.
49. Ruskoné-Fourmestaux, A., Aegerter, P., Delmer, A., Brousse, N., Galian, A. & Rambaud, J.C. (1993) Primary digestive tract lymphoma: a prospective multicentric study of 91 patients. Groupe d'Etude des Lymphomes Digestifs. *Gastroenterology*, **105**, 1662-1671.
50. Ruskoné-Fourmestaux, A., Delmer, A., Lavergne, A., Molina, T., Brousse, N., Audouin, J. & Rambaud, J.C. (1997) Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract: prospective clinicopathologic study of 31 cases. Groupe D'etude des Lymphomes Digestifs. *Gastroenterology*, **112**, 7-16.
51. Ruskoné-Fourmestaux, A., Lavergne, A., Aegerter, P.H., Megraud, F., Palazzo, L., de Mascarel, A., Molina, T. & Rambaud, J.L. (2001) Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti- *Helicobacter pylori* treatment. *Gut*, **48**, 297-303.
52. Ruskoné-Fourmestaux, A., Dragosics, B., Morgner, A., Wotherspoon, A. & Dd Jong, D. (2003) Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut*, **52**, 912-913.
53. Ruskoné-Fourmestaux, A. & Audouin, J. (2010) Primary gastrointestinal tract mantle cell lymphoma as multiple lymphomatous polyposis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, **24**, 35-42.
54. Ruskoné-Fourmestaux, A., Fischbach, W., Aleman, B.M., Boot, H., Du, M.Q., Megraud, F., Montalban, C., Raderer, M., Savio, A. & Wotherspoon, A. (2011) EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*, **60**, 747-758.
55. Ruskoné-Fourmestaux, A, Matysiak-Budnik, T., Fabiani, B, Cervera P Brix H, Le Malicot K, Isabelle Nion-Larmurier I, Fléjou JF, Hennequin Ch, Quéro L the Groupe d'Étude des Lymphomes Digestifs (GELD) & Fédération Francophone de

Cancérologie Digestive (2015) . Exclusive moderate-dose radiotherapy in gastric marginal zone B-cell MALT lymphoma: Results of a prospective study with a long term follow-up. *Radiotherapy and Oncology*, **117**,178-182.

56. Sacchi, S., Marcheselli, L., Bari, A., Marcheselli, R., Pozzi, S., Luminari, S., Lombardo, M., Buda, G., Lazzaro, A., Gobbi, P.G., Stelitano, C., Morabito, F., Quarta, G. & Brugiatielli, M. (2008) Secondary malignancies after treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma: a 16-year follow-up study. *Haematologica*,**93**, 398-404.
57. Sackmann, M., Morgner, A., Rudolph, B., Neubauer, A., Thiede, C., Schulz, H., Kraemer, W., Boersch, G., Rohde, P., Seifert, E., Stolte, M. & Bayerdoerffer, E. (1997) Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. *Gastroenterology*,**113**, 1087-1090.
58. Salar A, Juanpere N, Bellosillo B, et al (2006). Gastrointestinal involvement in mantle cell lymphoma: a prospective clinic, endoscopic, and pathologic study. *Am J Surg Pathol*; **30**:1274-80.
59. Salles, G., Seymour, J.F., Offner, F., Lopez-Guillermo, A., Belada, D., Xerri, L., Feugier, P., Bouabdallah, R., Catalano, J.V., Brice, P., Caballero, D., Haioun, C., Pedersen, L.M., Delmer, A., Simpson, D., Leppa, S., Soubeyran, P., Hagenbeek, A., Casasnovas, O., Intragumtornchai, T., Ferme, C., da Silva, M.G., Sebban, C., Lister, A., Estell, J.A., Milone, G., Sonet, A., Mendila, M., Coiffier, B. & Tilly, H. (2011). Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*,**377**, 42-51.
60. Song, K.H., Yun, M., Kim, J.H., Yang, W.I., Kang, D.R., Chung, J.B. & Lee, Y.C. (2011) Role of F-FDG PET Scans in Patients with *Helicobacter pylori*-Infected Gastric Low-Grade MALT Lymphoma. *Gut Liver*,**5**, 308-314.
61. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms (2016). *Blood*. May 19;127(20):2375-90.
62. Tomita, N., Kodaira, T., Tachibana, H., Nakamura, T., Mizoguchi, N. & Takada, A. (2009) Favorable outcomes of radiotherapy for early-stage mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Radiother Oncol*,**90**, 231-235.
63. Treglia G, Zucca E, Sadeghi R, Cavalli F, Giovanella L, Ceriani L (2015). Detection rate of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with marginal zone lymphoma of MALT type: a meta-analysis. *Hematol*

Oncol,**33**,113-124.

64. Tsang, R.W., Gospodarowicz, M.K., Pintilie, M., Wells, W., Hodgson, D.C., Sun, A., Crump, M. & Patterson, B.J. (2003) Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol*,**21**, 4157-4164.
65. Vrieling, C., de Jong, D., Boot, H., de Boer, J.P., Wegman, F. & Aleman, B.M. (2008) Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol*,**87**, 405-411.
66. Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BM et al (2013). Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study. *Ann Oncol*; **24**: 1344-51.
67. Zucca E¹, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M. (2013); ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*,**24**,144-8.
68. Zullo A, Hassan C, Andriani A, Cristofari F, Bassanelli C, Spinelli GP, et al. Treatment of low-grade gastric MALT-lymphoma unresponsive to Helicobacter pylori therapy : A pooled-data analysis (2010). *Med Oncol*.:291-295.
69. Zullo, A., Hassan, C., Cristofari, F., Andriani, A., De Francesco, V., Ierardi, E., Tomao, S., Stolte, M., Morini, S. & Vaira, D. (2010) Effects of Helicobacter pylori eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*,**8**, 105-110.