

LYMPHOME GASTRIQUE PRIMITIF AU COURS D'UNE INFECTION VIH

E.W.C NACOUUMA, A.K. SERME, J.H. PATTE, A. BOUGOUMA

Med Trop 2006 ; 67 : 61-64

RÉSUMÉ • Nous rapportons le cas d'un lymphome malin non hodgkinien (LMNH) chez une patiente de 31 ans, révélateur d'une infection par le VIH. Elle a été vue en consultation pour des épigastralgies. Les antécédents retiennent une gastrite à *Helicobacter pylori* pour laquelle un traitement spécifique a été fait. L'examen a retrouvé une splénomégalie de type III avec une anémie microcytaire hypochrome et une neutropénie à l'hémogramme. L'évolution a été rapidement défavorable avant la mise en route du traitement anti-rétroviral. Ce dossier pose la question du rôle pathogénique du VIH et/ ou de *Helicobacter pylori* dans la genèse des lymphomes.

MOTS-CLÉS • Lymphome Malin Non Hodgkinien - VIH - *Helicobacter pylori*.

PRIMARY GASTRIC LYMPHOMA DURING HIV INFECTION

ABSTRACT • This report describes a case of non-Hodgkin's lymphoma in a 31-year-old patient in whom HIV infection was subsequently diagnosed. The woman consulted for epigastralgia. Her medical history included gastritis caused by *Helicobacter pylori* that was given specific treatment. Clinical examination demonstrated type III splenomegaly and blood film examination demonstrated hypochromic microcytic anemia and neutropenia. Outcome was rapidly fatal and the patient died before start up of anti-retroviral therapy. This case suggests that a possible link between HIV and/or *Helicobacter pylori* and lymphomagenesis.

KEY WORDS • Non-Hodgkin's Lymphoma - HIV - *Helicobacter pylori*.

L'infection à *Helicobacter pylori*, est le plus souvent asymptomatique et touche plus de 50 % de la population mondiale (1). Elle est très fréquente au Burkina-Faso où sa prévalence chez l'adulte est de 82,5 %, et 75 % chez l'enfant de (2, 3). Si son rôle dans la survenue, la persistance et la récurrence fréquente de l'ulcère gastro-duodénal est bien connu, il est maintenant incriminé dans la pathogénie des lymphomes digestifs : il multiplie par 2,5 la survenue d'un adénocarcinome gastrique (4, 5). Nous rapportons le cas d'un lymphome malin non Hodgkinien (LMNH) révélateur d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez une patiente ayant une gastrite chronique à *Helicobacter pylori*.

OBSERVATION

Il s'agit d'une femme de trente et un ans, célibataire et mère d'un enfant. Elle a été reçue en consultation pour des épigastralgies évoluant depuis trois semaines. L'examen clinique a montré une splénomégalie de type III isolée. La fibroscopie œsogastroduodénale a mis en évidence de multiples petites lésions bourgeonnantes, et ulcérées disséminées à la muqueuse du corps gastrique. Cinq pièces biopsiques ont été prélevées et l'étude histologique a conclu à une gastrite chronique à *Helicobacter pylori*. Un traitement d'éradication du germe a été institué pendant deux semaines et comportait :

- Clarithromycine 500 : un comprimé matin et soir ;
- Amoxicilline 500 mg : deux gélules matin et soir ;
- Oméprazole 20 mg : une gélule matin et soir.

Ce traitement a été suivi d'une thérapie anti-sécrétoire à raison de 20 mg d'oméprazole par jour pendant quatre semaines. Deux mois plus tard, devant la persistance de la symptomatologie, le contrôle endoscopique avec biopsies effectué, a montré des lésions ulcéro-bourgeonnantes plus étendues, franchissant le pylore, sans dépasser le bulbe. L'étude histologique a conclu à une prolifération tumorale agencée en nappes. Ces nappes étaient composées de cellules lymphoïdes de grande taille. La coloration spéciale par le PAS n'a pas montré de filament mycélien ni de spore.

• Travail du Service de médecine interne (E.W.C.N., Médecin hématologue), Centre hospitalier universitaire Yalgado Ouedraogo, du Service d'hépatogastro-entérologie (A.K.S., A.B., Médecins hépatogastroentérologues), Centre hospitalier universitaire Yalgado Ouedraogo, Ouagadougou, Burkina-Faso, du Service d'Anatomie Pathologique (J.H.P., Médecin) Institut de médecine tropicale Service de santé des armées, Marseille, France.

• Correspondance : E. NACOUUMA, 01 B.P. 2251, Ouagadougou 01, Burkina-Faso • Fax : + 226 50 35 61 57.

• Courriel : eric_nacoulma @ univ-ouaga.bf •

• Article reçu le 4/05/2005, définitivement accepté le 30/06/2006.

L'étude immunohistochimique réalisée a montré le marquage des cellules lymphomateuses par les anticorps antiCD20 et antiCD79a. En revanche, elle n'a pas révélé de marquage des cellules lymphomateuses avec les anticorps antiCD3, antiCD30, et antiKL1.

En conclusion, il s'agissait d'une localisation gastrique d'un lymphome malin non Hodgkinien à grandes cellules de phénotype B sans présence d'*Helicobacter pylori*.

La patiente a été hospitalisée en hématologie et l'examen clinique à son arrivée a montré :

- une splénomégalie de type III de Haeckett, ferme, indolore, débordant vers la loge hépatique ;
- un foie de taille normale ;
- des adénopathies inguinales bilatérales de la taille d'une olive, fermes et indolores.

L'examen des autres appareils était normal.

Dans le cadre du bilan d'extension, nous avons réalisé :

- un hémogramme qui a montré l'existence d'une leucopénie à $2\ 100/\text{mm}^3$ avec une neutropénie à $960/\text{mm}^3$ et une lymphopénie à $1\ 000/\text{mm}^3$, une anémie à $8\text{g}/\text{dl}$, microcytaire hypochrome avec une thrombocytose à $135\ 000/\text{mm}^3$;

- un myélogramme qui a objectivé une prolifération lymphoplasmocytaire sans envahissement médullaire par des cellules lymphomateuses ;

- une biopsie ostéomédullaire qui n'a pas montré d'envahissement médullaire ;

- une échographie abdominale qui a objectivé un gros pancréas associé à des adénopathies rétro-péritonéales, à une splénomégalie hétérogène et à un élargissement de la graisse rétropéritonéale ;

- ni radiographie thoracique ni le scanner thoracique et abdominal n'ont été réalisés.

Nous avons malgré ce bilan incomplet, retenu le diagnostic d'une localisation gastrique d'un lymphome malin non Hodgkinien à grandes cellules de phénotype B de stade IV E de Ann Arbor.

Sur le plan thérapeutique et évolutif, un anxiolytique, le bromazépan (Lexomil®) a été prescrit et un counseling réalisé pour le test VIH qui est revenu positif au VIH1. Depuis deux mois elle a été perdue de vue. Selon ses parents elle serait décédée à domicile suite à un syndrome abdominal aigu.

L'évolution a été donc, rapidement fatale avant la mise en route de toute thérapeutique spécifique : traitement anti-rétroviral et chimiothérapie.

DISCUSSION

C'est le premier cas reçu en consultation d'hématologie clinique et il présente plusieurs points d'intérêts.

Sur le plan épidémiologique, les localisations digestives représentent 12,5 % de l'ensemble des LMNH et sont les plus fréquentes des formes extra-ganglionnaires. La patiente avait 31 ans alors que l'affection est plus fréquente entre 50 et 70 ans au moment du diagnostic avec une prédominance masculine (4). Cela pourrait s'expliquer par l'infection VIH qui touche surtout les jeunes. En effet, au cours

de l'infection VIH, la survenue d'un lymphome est une éventualité fréquente faisant passer la patiente du stade de séropositivité au stade sida. L'infection VIH a été retrouvée dans 4,8 % des lymphomes malins non Hodgkinien dans une étude rétrospective sur treize ans faite au Sénégal (6). Les lymphomes sont de phénotype B de type Burkitt survenant au stade précoce de la maladie, alors que le taux de CD4 est encore supérieur $200/\text{mm}^3$, ou immunoblastique /centroblastique chez les patients immunodéprimés. Les localisations extra ganglionnaires et notamment cérébrales sont plus fréquentes (7). Nous n'avons pas pu avoir son taux de CD4, ni la charge virale. Chiu *et Coll* ont montré que l'infection à *Helicobacter pylori* était significativement moins fréquente chez les patients au stade sida comparativement aux témoins séronégatifs (8). Nous pouvons conclure que la patiente était à un stade d'immunodépression majeure étant donné que la fibroscopie œsogastroduodénale de contrôle a montré des lésions ulcérobourgeonnantes plus étendues qui ont indiqué les biopsies. De plus, l'étude histologique de ces pièces biopsiques n'a pas retrouvé *Helicobacter pylori*.

Au plan clinique, l'état général au moment du diagnostic est généralement bon et la symptomatologie clinique en dehors des complications est non spécifique (9). Les malades peuvent parfois être vus à l'occasion d'une hémorragie digestive ou du bilan d'une anémie par saignement chronique (5). La présence d'une splénomégalie de type III chez cette patiente traduit un diagnostic tardif. Cela est confirmé par l'aspect ulcéro-bourgeonnant de la lésion antrale à l'endoscopie. En effet, l'aspect endoscopique dans l'estomac réalise plus typiquement une ou plusieurs ulcérations, un épaississement des plis, parfois des érosions ou un simple érythème (4). L'hypersplénisme a été écarté devant les résultats du myélogramme et le caractère hétérogène de la splénomégalie à l'échographie. La sérologie palustre, bilharzienne et la biopsie de la muqueuse rectale nous auraient éclairé sur une autre étiologie associée à cette grosse rate.

L'examen anatomopathologique est indispensable car il permet de poser le diagnostic, de préjuger du pronostic et d'instituer une stratégie thérapeutique adaptée. C'est dire l'importance des biopsies, de la conservation des pièces et de leur acheminement. Le nombre minimum est de dix pièces biopsiques lors de l'endoscopie. Le diagnostic tardif pourrait être lié un nombre insuffisant de pièces biopsiques prélevées lors de la première endoscopie. De plus, des prélèvements congelés doivent être pratiqués pour un éventuel complément d'étude de cytogénétique et de biologie moléculaire. En effet, les prélèvements fixés dans le liquide de Bouin permettent une analyse morphologique de bonne qualité mais l'immunohistochimie et les études de biologie moléculaire nécessitent la fixation dans le formol à 10 %. Les caractéristiques histologiques, immunologiques et moléculaires sont nécessaires à la nouvelle classification dite «REAL classification» (Revised European American Lymphoma) (4, 5, 10). La patiente a bénéficié de toutes ces techniques et ces pièces biopsiques acheminées en Europe ont permis cette classification plus adaptée aux lymphomes gastriques primitifs que celle de la Working formulation. Ainsi l'immu-

nohistochimie a pu préciser la filiation B grâce à la positivité du marquage des antigènes CD20 et CD79a.

Selon Ruskone-Fourmestaux *et Coll* (11), la recherche de *Helicobacter pylori* doit être systématique même en son absence à l'histologie. Le statut *Helicobacter pylori* positif permettant d'établir un lien probable entre la bactérie et le lymphome est défini comme une histologie positive et/ ou une sérologie positive. En effet, au niveau du tube digestif, les LMNH se développent à partir du «Mucosa Associated Lymphoid Tissue» (MALT), que ce dernier soit normalement présent (intestin grêle, colon) ou acquis au cours d'une infection chronique par *Helicobacter pylori* (estomac). Leur régression possible sous traitement approprié confirme le rôle pathogénique de cette bactérie. Le mécanisme pourrait faire intervenir l'activation de lymphocytes T normaux par le germe, avec stimulation de la prolifération de cellules B malignes (4,5). Chiu *et Coll* pensent que le rôle de *Helicobacter pylori* dans la survenue de lésions gastroduodénales dans la population générale serait différent de celui observé chez les malades du sida (8). De même, Olmos *et Coll* ont noté un moyen de CD4 significativement plus élevé chez les patients coinfectés par le VIH et par *Helicobacter pylori*. Paradoxalement, les lésions gastriques associées à *Helicobacter pylori* étaient plus sévères chez les patients coinfectés par le VIH (12).

Le bilan lésionnel local et locorégional n'a pu être fait correctement du fait de l'absence de l'échœndoscopie, non encore disponible chez nous. En effet, l'extension des lésions à l'estomac et l'atteinte des ganglions de voisinage sont mieux évaluées par une cette technique échographique. La perte de vue de notre patiente et l'insuffisance de notre plateau technique peuvent expliquer l'absence de l'exploration hépatique, d'une étude systématique du liquide céphalorachidien, de la tomодensitométrie du cavum, de l'iléocoloscopie et surtout de l'échœndoscopie. Ce bilan est d'importance capitale pour la classification initiale, le choix thérapeutique et le suivi du traitement. Selon la classification de Ann Arbor la patiente est au stade IV et aussi au stade IV selon celle de Ann Arbor modifiée par Musshoff pour le tube digestif. Etant anatomoclinique et partant d'une adénopathie, la première est donc peu adaptée aux lymphomes du MALT qui sont initialement viscéraux et infra cliniques. Ainsi, les classifications mieux adaptées au tube digestif sont attendues (4). Les trithérapies anti-rétrovirales efficaces ont entraîné une nette diminution de l'incidence des LMNH au cours du sida, qui restent responsables de 9% des décès dans la population américaine de patients infectés par le VIH (10).

Les LMNH au cours du sida ont un pronostic particulièrement péjoratif car les chimiothérapies cytotoxiques majorent le déficit immunitaire et précipitent la survenue de d'infections opportunistes. L'intervention du virus Epstein Barr dans le développement des LMNH est démontrée chez les sujets immunodéprimés (9).

Pour cette patiente, porteuse au niveau digestif; d'un LMNH diffus à grandes cellules B dit de haute malignité, la chimiothérapie est le traitement de référence. Il s'agit d'une polychimiothérapie du même type que pour les lymphomes B à grandes cellules. Le protocole CHOP

(Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone) est délivré en trois à quatre cycles dans les formes localisées et en au moins six cycles dans les formes disséminées (7). Plus récemment, la polychimiothérapie au protocole CEOP-Bleo (Cyclophosphamide, Epirubicine, Vincristine, Prednisone, Bleomycine) s'est montrée efficace chez les patients porteurs de LMNH de haute malignité et de stades précoces (I et III) (13). La Bléomycine, la Doxorubicine et l'Epirubicine ne sont pas encore disponibles sur place. La chirurgie initiale, complétée par cette polychimiothérapie n'a pas montré de différence significative (13). En effet, la chirurgie ne s'impose parfois qu'en cas de complication inaugurale telle qu'une perforation, une hémorragie ou une occlusion qui a probablement été la cause du décès brutal de cette patiente (4). Cependant, au cours du sida, même en cas de réponse complète à la chimiothérapie, le décès peut survenir du fait de la toxicité thérapeutique ou de son rôle favorisant sur l'apparition d'infections opportunistes. L'adjonction du traitement anti-rétroviral plus ou moins associé aux facteurs de croissance hématopoïétiques ne semble pas améliorer le pronostic initial (4, 7). Le rituximab, un anticorps monoclonal anti CD20 en association à la chimiothérapie conventionnelle est actuellement en cours d'évaluation (4). Les cas de régression après éradication d'*Helicobacter pylori* ne concernent que les LMNH de faible grade de malignité de stade très précoce (stade I2 et II 1E de Musshoff). De plus, sur le plan cytogénétique; la translocation (11, 18) fréquemment retrouvée dans les lymphomes de stade avancé, serait prédictive de non réponse au traitement éradicateur de l'infection à *Helicobacter pylori*. (5).

CONCLUSION

Avec la pandémie de l'infection VIH, il est probable que l'on observera une recrudescence de ces lymphomes digestifs primitifs. C'est pourquoi l'hépatogastroentérologue devra toujours garder le réflexe d'un minimum de dix pièces biopsiques et de leur parfaite conservation. L'échœndoscopie, l'immunohistochimie et la biologie moléculaire sont loin d'être des examens de routine dans nos pays. C'est dire encore toute l'importance et la nécessité d'une parfaite et étroite collaboration multidisciplinaire pour un diagnostic et une prise en charge optimisée de ces lymphomes malins non Hodgkiniens qui peuvent se rencontrer dans pratiquement toutes les spécialités médicales.

RÉFÉRENCES

- 1 - NELUKA F, HOLTON J, ZULU I *et Coll* - *Helicobacter pylori*. Infection in an urban African population. *J Clin Microbiol* 2001 ; **39** : 1323-7.
- 2 - ILBOUDO D, SANGARE L, SANOU J *et Coll* - Aspects épidémiologiques et cliniques de l'infection à *Helicobacter pylori* (chez l'adulte) en zone tropicale. A propos de 150 patients à l'hôpital National de Ouagadougou. (Burkina -Faso). *Med Afr Noire* 1997 ; **44** : 24-8.

- 3 - ILBOUDO D, SAWADOGO A, BOUGOUMA A *et Coll* - Eléments d'épidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'enfant en zone tropicale. *Ann Pédiatrie* 1998 ; **28** : 297-305.
- 4 - AGNES R F, ANNE L S, ALAIN D - Les lymphomes gastro-intestinaux. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; **26** : 233-41.
- 5 - DELCHIER JC - Lymphome gastrique du MALT. Une infection maligne potentiellement curable par l'éradication de *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; **27** : 453-6
- 6 - DIOP S, DEME A, DANGOU JM *et Coll* - Non-Hodgkin's lymphoma in Dakar: study of 107 cases diagnosed between 1986 and 1998. *Bull Soc Pathol Exot* 2004 ; **97** :109-12.
- 7 - HERMINE O - Lymphomes non Hodgkiniens. In « BRUNO V - Le livre de l'interne en hématologie ». Flammarion Médecine-Sciences ed, Paris, 2000, pp 203-43.
- 8 - CHIU HM, WU MS, HUNG CC, SHUN CT, LIN JT - Low prevalence of *Helicobacter pylori* but high prevalence of cytomegalovirus-associated peptic ulcer disease in AIDS patients: comparative study of symptomatic subjects evaluated by endoscopy and CD4 counts. *J Gastroenterology Hepatol* 2004 ; **19** :423-8
- 9 - ZITTOUN R,SAMANA M M,MARIE J-P. Lymphomes malins. In « Manuel d'hématologie ». Doin ed, Paris, 1998, pp 319-47.
- 10 - BESSON C, RAPHAEL M - Lymphomagenèse au cours de l'infection par le VIH. *Ann Med Interne* 2003 ; **154** : 523-8.
- 11 - RUSKONE-FOURMESTRAUX A, LAVERGNE-SLOVE A, DEL-MER A - Les lymphomes gastro-intestinaux. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; **26** : 233-41
- 12 - OLMOS M, ARAYA V, PSKORZ E *et Coll* - Coinfection: *Helicobacter pylori*/human immunodeficiency virus. *Dig Dis Sci* 2004 ; **49** : 1836-9.
- 13 - AVILES A, NERI N, NAMBO MJ *et Coll* - Surgery and Chemotherapy versus Chemotherapy as Treatment of High-Grade MALT Gastric Lymphoma. *Med Oncol* 2006 ; **2** : 295-300.

Bulletin d'Abonnement

REVUE MÉDECINE TROPICALE

IMTSSA

BP 46 - Le Pharo - 13998 MARSEILLE - ARMEES

Tel. : 04 91 15 01 47 • Fax : 04 91 15 01 29 • e-mail : medtrop@imtssa.fr

Service Abonnements • Tel. 04 91 15 01 23 • abonmedtrop@imtssa.fr

NOM et Prénoms :

Profession :
(ou désignation de l'Etablissement)

Adresse de Facturation :
.....
.....

Destinataire de la Revue :
.....
.....

Date et Signature

Les abonnements débutent à la date de la commande. Ils assurent le service de six numéros annuels et dont deux spéciaux.

Tarif d'abonnement 2007 (Tarif unique pour tous pays, frais de port inclus) 40 €

Prix d'un numéro 8 €

Remise libraire - 10 %

Règlement

• Par chèque bancaire ou postal, à l'ordre de : Régisseur d'avances et de recettes de l'IMTSSA, Parc du Pharo, BP 46, 13998 Marseille-Armées, France.

• Par virement à : Domiciliation : TPMARSEILLE, n° banque : 10071, n° guichet : 13000, n° compte : 00001005337, RIB 38 n