

L'implication d'*Helicobacter pylori* dans la genèse des Lymphomes gastrique de MALT

Abdellah Ben Khali, Souad Belamalem, Ali QYOU, Houria Chahed Ouazzani, and Abdelmajid Soulaymani

Laboratoire de Génétique et Biométrie, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofail, Kenitra, Maroc

Copyright © 2016 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: This work aimed to investigate the involvement of *helicobactere pylori* in the genesis of gastric MALT lymphoma (associated lymphoid tissue in the mucosa) by a retrospective study was performed on cases registered at the Hepato-Gastro Service -entérologie at Rabat University Hospital during the period from 2000 to 2010.

During the study period, 23 cases of gastric MALT lymphoma associated with *Helicobacter pylori* infection have been identified. They represent a prevalence of 49% for all cases of lymphoma of MALT of our series. The time division shows an average of $3 \pm 0,59$ cases. The majority of cases were from Kenitra-Rabat-Sale with 36%. Men were the most affected with 56.5%. The χ^2 test showed no significant difference between gender ($\chi^2 = 0.39 P > 0.05$). 50.5 ± 3.9 years, the average age of the patients was hospitalized with tips ranging from 19 years to 85 years, with a predominance of the age range [50-60 [with 26.1%. The most registered clinical signs are usually: Alteration of the general state (19%), fever (12%), anemia (11%), epigastric 14%. Indeed 52% of injuries are attributed to the den, 26% are pangastrique fundic and 22% are observed in the pylorus, for cons, the Cardial remains the least affected office and 39% of patients have a toxic habit. Examinations and analyzes were able to show acceleration of sedimentation rate with ends ranging from 23 mm to 120 mm for the first hour

KEYWORDS: *helicobactere pylori*, gastric MALT lymphoma.

RESUME: Ce travail visait à étudier l'implication de l'*helicobacter pylori* dans la genèse du lymphome gastrique de MALT (tissu lymphoïde associé à la muqueuse) par une étude rétrospective qui a été réalisée sur des cas enregistrés au niveau de service d'hépatogastro-entérologie au Centre Hospitalier Universitaire de Rabat durant la période 2000 à 2010.

Durant la période d'étude, 23 cas des lymphomes gastrique de MALT associés à l'infection par *Helicobacter Pylori* ont été identifiés. Ils représentent une prévalence de 49 % pour l'ensemble des cas de lymphomes gastrique de MALT de notre série. La répartition dans le temps montre une moyenne annuelle de $3 \pm 0,59$ cas. La majorité des cas étaient en provenance de Rabat-Salé-Kenitra avec 36 %. Les hommes étaient les plus touchés avec 56,5 %. Le test χ^2 n'a pas montré de différence significative entre le sexe ($\chi^2=0,39 P>0,05$). $50,5 \pm 3,9$ ans, L'âge moyen des patients hospitalisés était avec des extrémités allant de 19 ans à 85 ans, avec une prédominance de la tranche d'âge de [50-60[avec 26,1 %. Les signes cliniques les plus enregistrés sont généralement : Altération de l'état général (19 %), fièvre (12 %) anémie (11 %), épigastralgie 14 %. En effet 52 % des lésions sont attribuées à l'antre, 26 % sont pangastrique et fundiques, 22 % sont observées au niveau du pylore, par contre, le cardial reste le siège le moins touché ainsi 39% des patients ont une habitude toxique. Les examens et analyses complémentaires ont pu montrer l'accélération de la vitesse de sédimentation avec des extrémités allant de 23 mm à 120 mm pour la première heure.

MOTS-CLEFS: *Helicobacter pylori*, Lymphomes gastrique, MALT.

1 INTRODUCTION

Le terme de "cancer" désigne un groupe de maladies caractérisé par la présence de tumeurs malignes issues de la transformation par mutations, remaniements du génome ou infection virale d'une cellule initialement normale. Hippocrate

(460-370 avant J-C.) fût le premier à utiliser les mots "carcinos" et "carcinoma" pour désigner des ulcérations chroniques ou des grosseurs apparentées à des tumeurs malignes [1] comme les adénomes, les lymphomes...

Le lymphome est un terme générique attribué historiquement aux proliférations malignes des tissus lymphoïdes. Actuellement, ce mot désigne des cancers dérivés des lymphocytes, acteurs majeurs du système immunitaire.

Parmi ce type de lymphomes on cite les MALT qui sont des lymphomes indolents, souvent localisés (d'où l'importance du staging) pouvant concerner le tube digestif, les glandes salivaires, lacrymales, la thyroïde, la peau, le poumon. . .).

Ils regroupent une variété de néoplasies du tissu lymphoïde qui dans l'ensemble représentent la sixième cause de mortalité par cancer aux USA et en Europe [2]. En Europe, l'incidence est de 15 pour 100 000 habitants chez les femmes et 12.2 chez les hommes. Parmi les différents cancers, l'incidence des LMNH est celle qui augmente le plus rapidement [3].

Les lymphomes malins non hodgkiniens de type MALT gastriques sont les plus fréquents (plus de 30 % de l'ensemble des lymphomes malins non hodgkiniens (MALT) et sont souvent porteurs d'une translocation (11;18) (q21;q21), plus fréquente dans les formes avancées, *Helicobacter. pylori* négatives [4].

L'infection a *Helicobacter. Pylori* n'entraîne pas uniquement l'acquisition des tissus de type MALT au niveau de l'estomac mais aussi induit la transformation des cellules malignes de type B.

Cependant, *Helicobacter.Pylori* induit et entretient une prolifération active des cellules B qui peuvent régénérer des anomalies génétiques, mais il attire également et active des polynucléaires neutrophiles qui ont une capacité génotoxique du fait de libérer des métabolites réactifs de l'oxygène [5]. Le but de ce travail est de décrire le profil épidémiologique et cliniques des Lymphomes Malins Non Hodgkiniens (LMNH) de type MALT gastrique associé à l'infection par *Helicobacter Pylori* recensé au niveau de Service d'Hépatogastro-entérologie au Centre Hospitalier Universitaire de Rabat au Maroc.

2 MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive sur une période de onze ans entre 2000 et 2010, en consultant les dossiers des patients qui ont été hospitalisés durant cette période via leurs biopsies faites au moment de l'examen de leurs estomacs par la fibroscopie au sein de service d'hépatogastro-entérologie au Centre Hospitalier Universitaire de Rabat, provenant de toutes les régions du Maroc.

La méthodologie statistique a été basée sur le calcul des fréquences ou des moyennes de chaque variable étudiée qui nous ont permis de décrire les cas étudiés. Les variables étudiées concernent les caractéristiques épidémiologiques des patients (âge, sexe, provenance, les habitudes toxiques..) biologiques (le taux d'hémoglobine, la vitesse de sédimentation, les marqueurs antigéniques, ..) et cliniques (symptômes, localisation réalisée par fibroscopie œsophago-gastroduodénale).

Les données ont été saisies sur Excel et analysées par un logiciel statistique. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et en écart type et les variables qualitatives en nombre et en pourcentage. Le test khi-deux (χ^2) à 5 % a été utilisé pour déceler des liaisons significatives.

3 RÉSULTATS

Durant la période d'étude, 23 cas des lymphomes gastrique de type MALT associés à l'infection par *Helicobacter. Pylori* ont été identifiés durant la période d'étude. Ils représentent une prévalence de 49 % pour l'ensemble des cas de lymphomes gastrique de type MALT de notre série.

La répartition dans le temps montre une moyenne annuelle de $3 \pm 0,59$ cas/ an (figure 1).

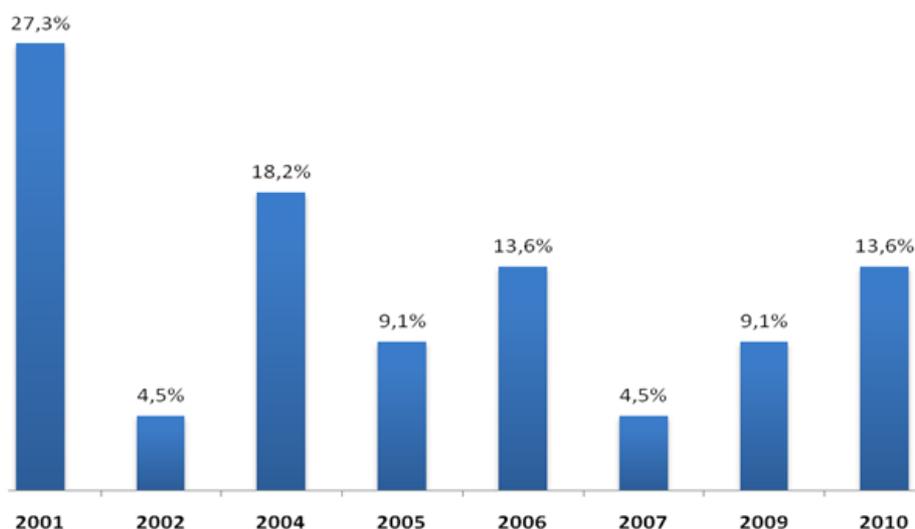


Figure 1 : Répartition des lymphomes de MALT associés à *Helicobacter.Pylori*.

Les résultats concernant les caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée sont regroupés sur le tableau 1. L'âge moyen des patients hospitalisés était de 50,5±3,9 ans. D'après les résultats de ce tableau, on constate que la tranche d'âge la plus touchée était celle comprise entre 50-60 ans, avec 26,1 % de cas, suivie par celle de 20-30 ans et 70-80 ans avec 17,4 % pour chacun d'eux puis celle de 60-70 ans avec 13 % des cas. Le sex-ratio (M/F) était de 1,3 en faveur des masculins.

La répartition géographique des données montre que la majorité de patients proviennent de la région Rabat Salé Kenitra (36%), suivie de la région Tanger-Tétouan (18%), puis Oriental et Rif I (14%) [Tableau1].

Tableau 1 : Répartition des Lymphomes gastrique de MALT selon les caractéristiques des patients

Variables	n	%	χ^2	P
Tranches d'âges			7,26	>0,05
[10-20[2	8,7		
[20-30[4	17,4		
[30-40[2	8,7		
[40-50[[1	4,3		
[50-60[6	26,1		
[60-70[3	13		
[70-80[4	17,4		
>= 80	1	4,3		
Total	23	100		
Sexe			0,39	>0,05
Féminin	10	43,5		
Masculin	13	56,5		
Total	23	100		
Provenance				
Rabat Salé Kenitra	8	36%		
Tanger-Tétouan	4	18%		
Oriental et Rif	3	14%		
Béni Mellal-Khénifra	2	9%		
Marrakech- Safi	1	5%		
Casablanca-Settat	1	5%		
Drâa-Tafilalet	1	5%		
Laâyoune-Saguia al Hamra	1	5%		
Souss-Massa	1	5%		
Total	22	100		

$p \geq 0.05$: liaison non significative

Concernant la répartition selon le siège de prélèvement, les résultats obtenus ont démontré que la localisation préférentielle de lymphomes gastrique de MALT associé à l'infection par H. Pylori est l'antré gastrique. En effet 52 % des lésions sont attribuées à l'antré, 26 % sont pangastrique et fungiques, 22 % sont observées au niveau du pylore. Par contre, le cardinal reste le siège le moins touché.

Néanmoins, les patients qui ont eu des lymphomes gastriques de type MALT associé à H.Pylori, ont présenté des signes cliniques. Un patient peut avoir un ou plusieurs signes cliniques.

Un total de 118 signes a été collecté, les plus observés sont généralement une altération de l'état général (19 %), épigastralgie (14%), fièvre (12%), anémie (11%) (figure3). Concernant la décision prise pour le traitement est : 61 % de ces malades ont été référé à l'Institut National d'Oncologie, 26% ont subi une intervention chirurgicale, 12 % ont reçu un traitement symptomatique et 2 % sont décédés.

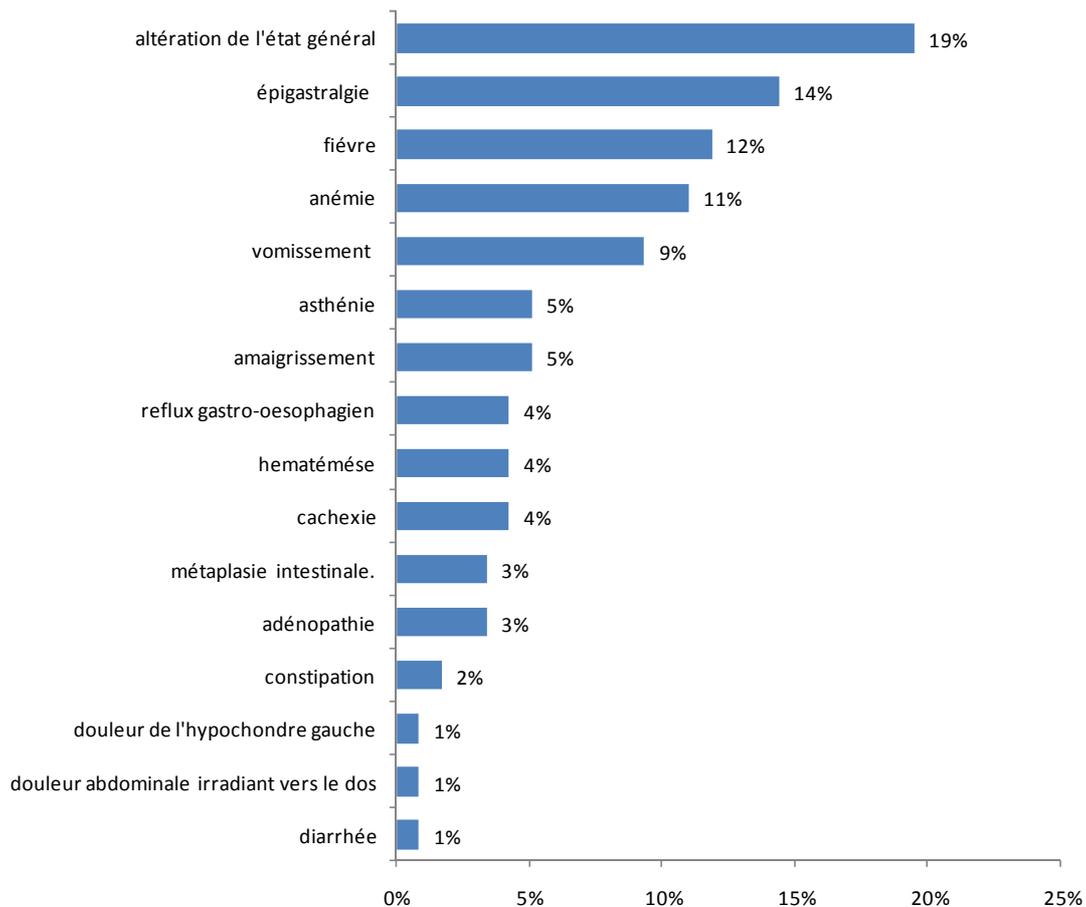


Figure 2 : Répartition des signes cliniques

39% des patients qui ont une habitude toxique, parmi lesquelles 50 % sont tabagique, 36 % alcoolique, 14 % qui ont utilisés des anti-inflammatoires non stéroïdiens et 7 % des patients ont une notion de prise des plantes toxiques de même pour les patients qui ont pris des anti-inflammatoires stéroïdiens.

Les examens et analyses complémentaires ont pu montrer l'accélération de la vitesse de sédimentation avec des extrémités allant de 23 mm à 120 mm pour la première heure. La numération formule sanguine peut montrer une diminution de taux d'hémoglobine (anémie). Ce taux d'hémoglobine varie entre une valeur minimale de 7,21g/dl et maximale de 12,6 g/dl (figure 3).

Pour l'identification immunophénotypique, on privilégie l'utilisation de **cluster of differentiation (classe de différenciation) CD** suivie d'un numéro spécifique d'un type morphologique et fonctionnel de leucocytes.

Dans notre étude les marqueurs associés aux cellules B sont des anticorps reconnaissants et déterminants présents sur toute la lignée lymphocytaire B. Ces marqueurs pan-B sont : CD19, CD20, CD79a. Ils sont presque toujours positifs, sur tous les lymphomes B.

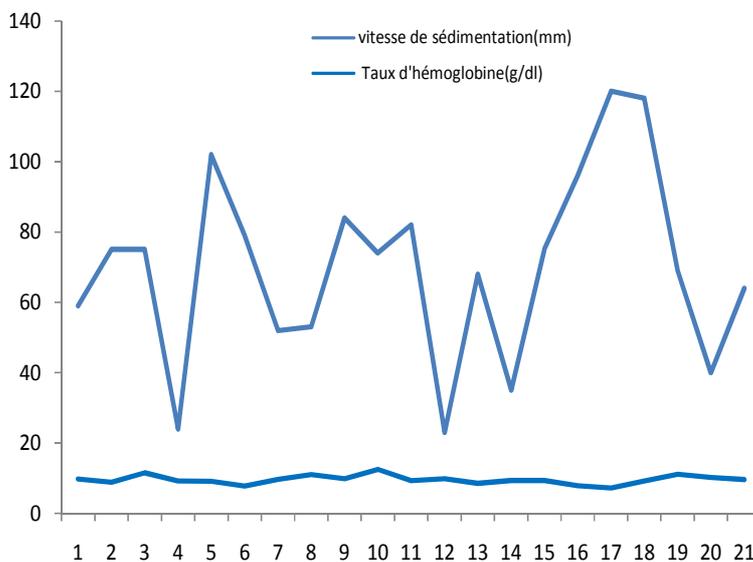


Figure 3 : Représentation graphique des valeurs des examens complémentaires

4 DISCUSSION

Les lymphomes malins de type digestifs représentent 5 à 25 % des lymphomes Malins Non Hodgkiniens L.M.N.H [6]. Ils sont inscrits parmi les enjeux majeurs de santé publique au Maroc faisant l'objet de rémission fréquente depuis l'avènement des thérapies.

Notre étude a permis de colliger 23 cas de lymphome gastrique du MALT associé à l'infection *H. Pylori* au cours de 11 ans, avec une moyenne annuelle de 3 cas.

En ce qui concerne le sexe, nous avons trouvé que les hommes présentent une prédominance par rapport au sexe féminin. Le sex ratio était égal à 1,3 en faveur des hommes. Ce résultat est semblable à ceux trouvés par Ngassa et Mitterlechner au Mali ont rapporté un sex ratio H/F respectivement égale à 1,52 et 1,1 [7-8]. Ce risque masculin élevé serait essentiellement dû aux habitudes toxiques qui sont dans la majorité des cas liés au tabagisme et alcoolisme qui constituent les causes majeures de cette pathologie et, à un degré moindre, à l'exposition professionnelle et environnementale aux substances cancérigènes, plus importante chez les hommes [9], [10], [11], [12], [13], [14]. L'âge moyen des patients était de 50,5±3,9 ans. Les extrêmes étaient de 19 ans à 82 ans. La tranche d'âge 50 - 60 ans était la plus importante avec une fréquence de 26,1%. Dans d'autres travaux, la tranche d'âge la plus vulnérable est celle comprise entre 40- 93 ans avec un taux de 66%. Les âges extrêmes étaient de 15 à 93 ans. Ce constat a été retrouvé dans d'autres séries chinoises [15-16].

La relation *Helicobacter pylori* - lymphome gastrique du MALT est potentiellement liée à plusieurs arguments. Du point de vue épidémiologique, plus de 80 % des malades sont infectés par la bactérie, alors que le taux d'infection dans la population générale est de 30 à 35 % [17]. Il existe une prévalence plus élevée de lymphome gastrique du MALT dans les régions à forte prévalence de l'infection [18].

Une prévalence de 49 % a été enregistré dans notre série via le lymphome gastrique de type MALT associé à l'infection *Helicobacter pylori*. Dans d'autres travaux, la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* chez des malades ayant un lymphome gastrique était de 82,5% [19]. Dans les publications de Wotherspoon et al, Eidt et al ont rapportée une présence d'*Helicobacter pylori* chez des malades ayant un lymphome gastrique du MALT dans respectivement 92% et 100% des cas [20-21].

Le lymphome de type MALT pourrait secondairement lié à une maladie auto-immune ou une infection chronique. 40 % des cas de lymphomes gastriques associés à l'infection par *Helicobacter pylori* et 53 % des cas non associés à *Helicobacter*

pylori. Les lymphomes de type MALT sont associés à la translocation t (11;18) (q21;q21) entraînant la fusion de deux gènes, API2 et MALT1, impliqués dans la régulation de l'apoptose [22].

5 CONCLUSION

Une bonne connaissance des aspects épidémiologiques et histo-pronostiques des lymphomes gastrique de type MALT est primordiale en vue d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge adéquate d'une part, d'autre part l'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* trouvé au moment d'une biopsie d'un simple examen d'une gastrite aigue ou chronique est validée comme la première étape du traitement. Son succès est avant tout conditionné par l'absence de translocation t (11 ; 18).

REFERENCES

- [1] GRAVELLE. PAULINE. Université Toulouse III Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier). Influence de l'organisation tridimensionnelle des cellules de lymphome folliculaire sur l'expression génique: Contribution à la caractérisation des mécanismes d'échappement immunitaire et de chimiorésistance, 2013.
- [2] American Cancer Society. Non Hodgkin's lymphoma. Available at: <http://www.cancer.org/statistics> 2004; Cancer Facts and Figures.
- [3] Ferlay J, Bray F, R S, DM. aP. EUCAN: Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union 1996, version 3.1. Vol. N°4. Lyon; 1999.
- [4] Maia, S., Besnard, J. C., Venel, Y., Baulieu, J. L., Guilloteau, D., & Antier, D. (2010). Optimisons la radioprotection du personnel lors de la radio-immunothérapie des lymphomes par 90Y-Ibritumomab-Tiuxetan. *Le Pharmacien Hospitalier*, 45(4), 164-171.
- [5] DELCHIER, J. C. (2003). Le lymphome gastrique du MALT, une infection maligne potentiellement curable par l'éradication de *Helicobacter pylori*. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 27(3-C2), 453-458.
- [6] Y. PARLIER. R é s u l t a t d'une étude p r o s p e c t i v e et coop é r a t i v e pour le traitement des localisations digestives des L.M.N.H. *Gastro-entérol. Clin. Biol.* 1985, 9 : 922 - 928.
- [7] N'gassa P.P. Incidence et mortalité par cancer au Mali : données du registre du cancer de 1995 à 2004. Th : Med ; Bamako 2006; 68p.
- [8] Mitterlechner T, Fiegl M, Mühlböck H, Oberaigner W et Al. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas in Tyrol/Austria from 1991 to 2000. *J.Clin.Pathol.* 2006; 59: 48-55.
- [9] F.X. Bosch and E. Cardis, "Black tobacco and cancer : introducing and epidemiological review", *European Journal of Cancer*, no. 27, pp. 1345-1348, 1991.
- [10] K. Andre, S. Schraub, M. Mercier, P. Bontemps, "Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France", *European Journal of Cancer*, no. 31, pp. 301-309, 1995.
- [11] S.M. Cohen, T. Shirai, G. Steineck, "Epidemiology and etiology of premalignant and malignant urothelial changes", *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, no. 205, pp. 105-115, 2000.
- [12] J. Peng, F. Menegoz, J.M. Lesech, L. Remontet, P. Grosclaude, A Buemi, A.V. Guizard, B. Tretarre, A. Danzon , M. Velten, N. Maarouf, E. Jouglà, G. Launoy, A. Dubreuil, "Les cancers du larynx en France : éléments d'épidémiologie descriptive et estimation de l'incidence nationale", *Bulletin du Cancer*, vol. 91, no. 4, pp. 363-368, 2004.
- [13] M.J. Santos-Martínez, V. Curull, M.L. Blanco, F. Macià, S. Mojal, Vila J., J.M. Broquetasa, "Lung Cancer at a University Hospital: Epidemiological and Histological Characteristics of a Recent and a Historical Series", *Archivos de Bronconeumología*, vol. 41, no. 6, pp. 307-312, 2005.
- [14] J.S. Neuberger, J.D. Mahnken, M.S. Mayo, R.W. Field, "Risk factors for lung cancer in Iowa women: Implications for prevention", *Cancer Detection and Prevention*, no. 30, pp. 158-167, 2006.
- [15] Distribution of Lymphoid Neoplasms in China Analysis of 4,638 Cases According to the World Health Organization Classification Jian Sun, MD,1* Qunpei Yang, MD,2* Zhaohui Lu, MD, PhD,1 Miaoxia He, MD,3 Li Gao, MD,3Minghua Zhu, MD, PhD
- [16] Analysis of 142 Northern Chinese Patients With PeripheralT/NK-Cell Lymphomas Subtype Distribution, Clinicopathologic Features, and Prognosis Ya-Li Ren, MD, Lin Nong, MD, Shuang Zhang, MD, Jing Zhao, PhD, Xiao-Ming Zhang, MD, and Ting Li, M.
- [17] Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori* -associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-6.
- [18] Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 1992;339:834-5.

- [19] Zeggai, S., Harir, N., Moulesshoul, S., et Maalem, A. Aspects épidémiologiques et histo-pronostiques des lymphomes gastro-intestinaux à Oran. *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie*, 8(4), 183-185,2014.
- [20] Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG (1991) *Helicobacter pylori* –associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 338:1175–6
- [21] Eidt S, Stolte M, Fischer R (1994) *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol* 47:436–9
- [22] Orphanet: Lymphome MALT.2010. <http://www.orpha.net>.