

LYMPHOMES DE LA ZONE MARGINALE (LZM)

Les lymphomes de la zone marginale (LZM) regroupent trois entités, définies par le site initial de l'atteinte néoplasique: le LZM extra-ganglionnaire développé à partir du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT), le LZM splénique et le LZM ganglionnaire.

A – EPIDEMIOLOGIE

Les LZM représentent entre 5% à 17% des lymphomes malins de l'adulte selon les séries rapportées. Le LZM du MALT est le plus fréquent des trois entités, représentant 50 à 70% des LZM et 7-8% des lymphomes malins non Hodgkiniens (LNH). Le LZM splénique et ganglionnaire est moins fréquent, représentant respectivement 20% et 10% des LZM, et compte pour moins de 1% des LNH.

De plus en plus d'arguments sont en faveur d'une association entre les LZM (MALT, splénique et ganglionnaire) et des stimulations antigéniques chroniques, soit par des auto-antigènes dans le cadre de maladies telles que la thyroïdite de Hashimoto, le syndrome de Gougerot-Sjögren et la pneumopathie interstitielle lymphoïde, soit par des pathogènes microbiens tels que *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psittaci* et le virus de l'hépatite C (VHC).

B - DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic initial de LZM repose, comme pour n'importe quel lymphome malin, sur une biopsie de la lésion révélatrice: ganglionnaire, extra-ganglionnaire (amygdale, peau, estomac, etc.), ou sur une pièce de splénectomie, en vue d'un examen histologique.

Dans le cas particulier du LZM splénique, l'hémogramme est généralement anormal avec une élévation du taux de lymphocytes supérieur à $5.10^9/L$, associée ou non à des cytopénies. Parfois, les lymphocytes circulants sont anormaux cytologiquement et présentent un aspect particulier avec des villosités à leur surface (lymphocytes villeux) et un clone peut être identifié à l'immunophénotypage (CD5-, CD19+, IgM high, IgD low). L'examen cytologique de la moelle osseuse montre un envahissement par ces mêmes cellules dans 90% des cas. L'étude morphologique et immunophénotypique de ces cellules va permettre le diagnostic de LZM splénique. La mise en évidence d'anomalies cytogénétiques caractéristiques (trisomie 3, anomalies en 7q...) confirmera le diagnostic. Lorsque ni le sang ni la moelle osseuse ne sont envahis, le diagnostic ne pourra être établi que sur l'examen histologique de la rate après splénectomie.

C - BILAN D'EXTENSION AU DIAGNOSTIC

Le bilan d'extension à réaliser pour les LZM splénique et ganglionnaire est identique à celui préconisé pour les lymphomes malins d'autre histologie avec la réalisation des examens suivants :

- un scanner thoraco-abdomino-pelvien, le TEP-scanner étant optionnel.
- un hémogramme, un myélogramme et une biopsie médullaire
- un bilan biologique comportant le taux de LDH
- les sérologies des hépatites B et C et HIV
- un bilan d'autoimmunité avec la recherche d'un facteur rhumatoïde et d'une cryoglobuline, surtout en cas de positivité de la sérologie de l'hépatite C.

Pour les lymphomes du MALT, ce bilan d'extension n'est pas standardisé notamment en ce qui concerne le nombre de sites anatomiques à explorer. Un bilan pré-thérapeutique très complet comportant des examens invasifs pour évaluer précisément l'extension de la maladie n'est probablement pas nécessaire. La recherche d'agents infectieux est à effectuer en fonction de la topographie des localisations lymphomateuses. *Helicobacter pylori* dans les localisations digestives, *Borrelia burgdorferi* dans les localisations cutanées, *Campylobacter jejuni* dans les localisations jéjunales, *Chlamydia psittaci* dans les localisations des annexes oculaires et le virus de l'hépatite C (VHC) dans toutes les localisations. Le Tableau 1 indique la stratégie pour l'évaluation de l'extension qui peut être proposée.

D - STRATEGIES THERAPEUTIQUES

Le traitement des LZM n'est pas standardisé. Les conduites à tenir proposées ici pour les patients vus en première ligne sont des recommandations basées sur les publications les plus récentes. Elles sont résumées dans le Tableau 2.

1. Pour les patients porteurs d'un lymphome du MALT, et malgré une littérature très abondante sur la physiopathologie de ce type de lymphome d'étude, peu de publications existent par contre sur le traitement. Le groupe international d'étude des lymphomes extra-ganglionnaires (IELSG) tente avec succès depuis une dizaine d'années de regrouper les médecins prenant en charge les lymphomes du MALT et les premiers essais cliniques prospectifs commencent à être publiés.

a) Pour les stades localisés, il y a de plus en plus d'arguments pour le choix d'une antibiothérapie seule comme traitement initial. Pour les lymphomes de MALT gastrique, l'éradication d'*H. pylori* peut conduire à la régression complète du lymphome dans près de 80% des cas, avec une médiane pour l'obtention de cette réponse d'environ 6 mois [1,2]. Pour les lymphomes du MALT de l'intestin grêle, de la peau et des annexes oculaires, des réponses objectives ont été observées chez quelques patients après traitement antibiotique seul [3-5]. Il est cependant encore impossible de savoir si cette éradication microbienne peut aboutir à la guérison définitive de la maladie. Ainsi, pour les lymphomes du MALT gastrique, une monoclonalité B recherchée par PCR peut persister après disparition histologique des lésions lymphomateuses, suggérant que l'éradication d'*H. pylori* supprime mais n'éradique pas le clone lymphomateux[6]. La recherche d'anomalies cytogénétiques est

conseillée car certaines, et en particulier la translocation t(11 ;18), sont associées à une résistance au traitement antibiotique.

Aucun guide précis n'existe pour le traitement des lymphomes du MALT résistant à l'antibiothérapie, ou de ceux non associés à des agents microbiens. Pour les stades localisés, le traitement local (radiothérapie ou chirurgie) va généralement permettre de contrôler la maladie [7,8]. Cependant, il est important de prendre en compte les complications respectives des différents traitements locaux pour les choix thérapeutiques, par exemple cataracte et irradiation orbitaire, troubles dyspeptiques et gastrectomie, etc... et, de les comparer avec l'efficacité et la tolérance de traitements généraux (anticorps monoclonaux, chlorambucil, cyclophosphamide, fludarabine, etc).

b) Pour les stades disséminés, une chimiothérapie par monochimiothérapie recourant à des agents alkylants (cyclophosphamide ou chlorambucil) ou à de la fludarabine peut permettre d'obtenir un taux de rémission complète de 75%. [9]. Les polychimiothérapies comportant une anthracycline sont à réserver aux patients présentant une transformation histologique ou des critères de forte masse tumorale (ex. taux de LDH élevé, masse tumorale > 7cm). Par ailleurs, il a été récemment montré que l'anticorps anti-CD20 rituximab, pouvait apporter des taux de réponses autour de 75% [10,11], quel que soit le stade de la maladie – localisé ou disséminé -, et pourrait occuper une place importante dans la prise en charge des lymphomes du MALT.

2. Pour les patients porteurs d'un LZM splénique, la stratégie thérapeutique consiste d'abord à décider s'il convient de traiter le patient ou non. Si le malade est asymptomatique et présente une splénomégalie minime, il peut être suivi sans traitement [12-15]. L'absence de traitement en telles circonstances n'influence pas l'évolution de la maladie et ces patients restent généralement stables pendant une dizaine d'années [13,16].

Lorsqu'il existe une indication thérapeutique (splénomégalie symptomatique et/ou cytopénie), la splénectomie est le traitement de choix, même chez les patients âgés [14]. La chimiothérapie seule peut être proposée initialement chez des malades présentant une contre-indication à la chirurgie mais qui doivent être traités, ou chez des patients qui progressent après splénectomie. Les agents alkylants (chlorambucil ou cyclophosphamide) ou les analogues de purines (fludarabine) semblent efficaces alors que la cladribine semble avoir moins d'intérêt [14,17,18]. Ces chimiothérapies sont parfois mal supportées d'un point de vue hématologique, surtout chez les patients cytopéniques avant traitement. Délivrées de façon adjuvante après splénectomie, elles vont permettre d'augmenter le nombre de réponses complètes, mais sans impact sur le risque de rechute, ni sur le risque de transformation histologique, ni sur la survie, si l'on compare avec les patients qui ne reçoivent pas de chimiothérapie adjuvante [14]. Le rituximab peut apporter de très bonnes réponses chez des malades réfractaires à la chimiothérapie standard (expérience personnelle). La radiothérapie splénique à faible dose a été proposée chez les patients inopérables ou présentant une hématopoïèse insuffisante. Une polychimiothérapie peut être proposée devant l'existence de facteurs pronostiques de gravité – taux de LDH élevé, présence de symptômes B – ou devant la constatation de grandes cellules (>20%). Pour les patients infectés par le virus HCV, un traitement antiviral par interféron- α seul ou par une association interféron- α -ribavirine peut être proposé avec une réponse attendue tant en ce qui concerne la réduction de la lymphocytose que celle de la splénomégalie [19].

3. Pour les patients porteurs d'un LZM ganglionnaire, des recommandations thérapeutiques sont difficiles à donner devant le peu de données à notre disposition. Si la maladie est généralement indolente avec une survie globale similaire à celle des LZM spléniques, la durée de la survie sans progression est courte et il est donc logique de proposer un traitement basé sur une chimiothérapie comportant une anthracycline de type CHOP, associée à du rituximab [20]. Une intensification avec autogreffe de cellules souches peut être proposée aux patients jeunes présentant un score IPI élevé. Cependant aucune donnée n'a été rapportée pour valider cette stratégie. Dans de rares cas, le traitement antiviral peut être efficace chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C.

RÉFÉRENCES

1. Wotherspoon A, Doglioni C, Diss T, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet. 1993;342:575-577.
2. Chen L, Lin J, Tai J, et al. Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1345-1353.
3. Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. N Engl J Med. 2004;350:239-248.
4. Ferreri A, Guidoboni M, Ponzoni M, et al. Evidence for an association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphomas. J Natl Cancer Inst. 2004;96:586-594.
5. Roggero E, Zucca E, Mainetti C, et al. Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. Hum Pathol. 2000;31:263-268.
6. Bertoni F, Conconi A, Capella C, et al. Molecular follow-up in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: early analysis of the LY03 cooperative trial. Blood. 2002;99:2541-2544.
7. Tsang R, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50:1258-1264.
8. Schechter N, Portlock C, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. J Clin Oncol. 1998;16:1916-1921.
9. Hammel P, Haioun C, Chaumette M, et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. J Clin Oncol. 1995;13:2524-2529.
10. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Blood. 2003;15:2741-2745.
11. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri A, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. J Clin Oncol. 2005;23:1979-1983.

12. Mulligan SP, Matutes E, Dearden C, Catovsky D. Splenic lymphoma with villous lymphocytes. Natural history and response to therapy in 50 cases. *British Journal of Haematology*. 1991;78:206-209.
13. Troussard X, Valensi F, Duchayne E, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes: clinical presentation, biology and prognostic factors in a series of 100 patients. *Groupe Francais d'Hematologie Cellulaire (GFHC). Br J Haematol*. 1996;93:731-736.
14. Thieblemont C, Felman P, Berger F, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma*. 2002;3:41-47.
15. Chacon J, Mollejo M, Munoz E, et al. Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood*. 2002;100:1648-1654.
16. Catovsky D, Matutes E. Splenic lymphoma with circulating villous lymphocytes/splenic marginal-zone lymphoma. *Semin Hematol*. 1999;36:148-154.
17. Lefrere F, Hermine O, Belanger C, et al. Fludarabine: an effective treatment in patients with splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Leukemia*. 2000;14:573-575.
18. Lefrere F, Hermine O, Francois S, et al. Lack of efficacy of 2-chlorodeoxyadenoside in the treatment of splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Leukemia & Lymphoma*. 2000;40:113-117.
19. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki J, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;11:89-94.
20. Koh L, Lim L, Thng C. Retreatment with chimeric CD 20 monoclonal antibody in a patient with nodal marginal zone B-cell lymphoma. *Med Oncol*. 2000;17:225-228.

Table 1. Recommandations pour l'évaluation de l'extension des lymphomes de MALT au diagnostic

Interrogatoire avec antécédents et histoire de la maladie

Examen clinique complet

Examens d'imagerie

- Radiographie pulmonaire (face et profil)
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien

Tests biologiques

- Numération formule sanguine (avec examen cytologique du frottis)
- Taux de LDH
- Taux de β 2-microglobuline
- Electrophorèse sérique et immunoélectrophorèse
- Fonctions rénale et hépatique
- Sérologie HIV
- Sérologie HCV
- Taux d'albumine (optionnel)

Biopsie médullaire

Examens à réaliser selon les symptômes présentés par le patient

- Atteinte gastro-intestinale
 - Atteinte gastrique : endoscopie et échoendoscopie; recherche histologique *Helicobacter pylori* sur les biopsies systématique
 - Atteinte intestinale: coloscopie +/- transit de l'intestin grêle; en cas d'atteinte de l'intestin grêle recherche systématique de *Campylobacter jejuni* sur prélèvement biopsique par PCR, hybridation in situ et/ou immunohistochimie
- Atteintes non-gastro-intestinales
 - Poumon: endoscopie + lavage broncho-alvéolaire
 - ORL: (glandes salivaires, amygdales, parotide): examen ORL et échographie
 - Thyroïde: échographie/scanner du cou et hormonémie thyroïdienne
 - Oculaire (conjonctive): IRM et examen ophtalmologique; recherche de *Chlamydia psittaci*: par PCR sur prélèvement biopsique et sur les cellules mononuclées sanguines
 - Peau: recherche de: *Borrelia burgdorferi*: par PCR sur la biopsie envahie
 - Sein: scanner

Selon le traitement proposé au patient

- Echocardiographie
 - Conservation de sperme
-

Tableau 2. Recommandations pour le traitement des LZM

