



Prise en charge actuelle du lymphome de la zone marginale

Rev Med Suisse 2015; 11: 1549-56

C. Bonnet
M. Lejeune
C. Van Kemseke
D. Bron
Y. Beguin

Drs Christophe Bonnet,¹ Marie Lejeune,²
Catherine Van Kemseke,²
Prs Yves Beguin¹ et Dominique Bron³

¹ Service d'hématologie clinique

² Service de gastroentérologie
B35 Campus universitaire
du Sart-Tilman

4031 Angleur, Belgique

³ Service d'hématologie clinique
Institut Jules Bordet

Université libre de Bruxelles

Bd de Waterloo 121 – B-1000 Bruxelles

cbonnet@ulg.ac.be

marie.lejeune@chu.ulg.ac.be

cvankemseke@chu.ulg.ac.be

yves.beguin@chu.ulg.ac.be

dbron@ulb.ac.be

Current management of marginal zone lymphomas

Marginal zone lymphomas (MZL) encompass three sub-types: MALT (*Mucosae Associated Lymphoid Tissue*) MZL, nodal MZL and splenic MZL.

Immunophenotyping is essential for accurate diagnosis.

Helicobacter Pylori is frequently associated with gastric localizations and its eradication can be sufficient for cure. Treatment of nodal MZL is similar to that of follicular lymphoma. Eradication of hepatitis C virus, frequently associated with splenic MZL development, can be sufficient. Without HCV infection, splenectomy constitutes first line therapy. As other indolent lymphomas, disseminated MZL are incurable and treatment should be started only in symptomatic patients.

Les lymphomes de la zone marginale (LZM) comportent trois sous-entités histologiques: le LZM de type «MALT» (*Mucosae Associated Lymphoid Tissue*), le LZM ganglionnaire, et le LZM splénique. L'immunophénotypage est indispensable au diagnostic.

Helicobacter pylori est fréquemment responsable des localisations gastriques. Son éradication peut suffire à guérir les malades. Le traitement des formes ganglionnaires est similaire à celui du lymphome folliculaire. L'éradication du virus de l'hépatite C, impliqué dans le développement de certains LZM spléniques, peut suffire. En l'absence d'infection virale, la splénectomie constitue le premier choix thérapeutique. Comme les autres lymphopathies indolentes, les formes disséminées restent incurables et ne sont traitées qu'en présence de répercussions cliniques et/ou biologiques de la maladie.

INTRODUCTION

Classés dans les lymphomes non hodgkiniens (LNH) de phénotype B indolents, les lymphomes de la zone marginale (LZM) représentent 11% de l'ensemble des LNH. Ils touchent discrètement plus d'hommes que de femmes. L'âge médian au diagnostic est de 60 ans. Ils comportent trois sous-entités histologiques: le LZM se développant au sein du tissu lymphoïde extraganglionnaire présent dans les muqueuses (LZM de type «MALT, *Mucosae Associated Lymphoid Tissue*»), le LZM ganglionnaire, envahissant exclusivement les ganglions et la moelle osseuse et, enfin, le LZM splénique, envahissant la rate.¹

L'immunophénotypage permet de distinguer cette lymphoprolifération monoclonale, constituée de cellules de petite taille, de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), du lymphome fol-

liculaire (LF), lympho-plasmocytaire (LPL), ou à cellules du manteau (LCM) (tableau 1).¹ Les résultats de cet examen doivent parfois être intégrés avec ceux de la cytologie et de la génétique pour pouvoir affirmer le diagnostic.

Le rôle d'agents infectieux dans la pathogénie de certaines formes de la maladie est actuellement démontré et l'éradication de l'infection incriminée peut suffire à obtenir une rémission complète prolongée, voire une guérison.² En dehors de ces cas, les patients porteurs d'une maladie localisée peuvent être guéris, selon la localisation, par chirurgie ou radiothérapie.³ Comme les autres lymphopathies indolentes, les formes disséminées restent incurables. Un traitement ne doit, dès lors, être entrepris qu'en présence de répercussions cliniques et/ou biologiques de la maladie.

LYMPHOME DE LA ZONE MARGINALE DE TYPE MALT

Pathologie

Ces lymphomes peuvent prendre naissance au sein de n'importe quel organe contenant du tissu lymphoïde. Les localisations digestives sont les plus fré-



Tableau 1. Diagnostic différentiel des lymphoproliférations à petites cellules

	LLC	LF	LCM	LZM
CD19	+	+	+	+
CD5	+	-	+	-
CD23	+	-	-	-
CD25	-	-	-	±
CD10	-	+	-	-
FMC7	faible	+	+	+
CD43	faible	-	+	-
Rapport K/L	aNo	aNo	aNo	aNo

LLC: leucémie lymphoïde chronique; LF: lymphome folliculaire; LCM: lymphome à cellules du manteau; LZM: lymphome de la zone marginale; aNo: anormal (<0,1 ou >10).

quentes et, parmi celles-ci, 85% se situent dans l'estomac.¹ Dans ces localisations, le rôle pathogène de l'*Helicobacter pylori* est bien démontré. Dans les localisations iléales, cutanées et oculaires, des relations, plus ou moins étroites selon la zone géographique, sont rapportées, avec une infection par *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi* et *Chlamydia psittaci*, respectivement.^{4,5} Ces lymphomes se rencontrent aussi plus fréquemment chez les malades porteurs d'une maladie auto-immune. Histologiquement, l'infiltrat tumoral est folliculaire et constitué de petits lymphocytes difficilement différenciables de ceux rencontrés dans les autres lymphoproliférations à cellules B. La réalisation d'un immunophénotypage est, dès lors, indispensable (tableau 1). L'examen minutieux des zones extrafolliculaires peut révéler la présence de cellules de plus grande taille signant une transformation agressive, événement rare dont la fréquence varie selon l'organe primitivement atteint.¹

Symptomatologie

La symptomatologie dépend de l'organe envahi. L'atteinte gastrique s'accompagne d'un tableau peu spécifique de douleurs abdominales ou de dyspepsie motivant la réalisation d'une endoscopie et de biopsies permettant le diagnostic. Les localisations intestinales sont fréquemment diagnostiquées suite à un bilan endoscopique réalisé dans un contexte d'amaigrissement avec diarrhée ou de subobstruction. Lorsque le lymphome prend naissance dans d'autres localisations, moins parlantes cliniquement, le diagnostic peut être plus tardif, faisant suite à l'exploration d'une fatigue, d'une perte de poids, de sudations nocturnes ou de fièvre inexpliquée.

Bilan initial

Dans l'anamnèse, il convient de rechercher un antécédent d'ulcère gastrique en relation avec une infection par *Helicobacter pylori*, de maladie de Lyme, de maladie inflammatoire intestinale ou de maladie auto-immunitaire.

Cliniquement, un examen cutané attentif est réalisé à la recherche de signes infectieux en rapport avec une infection à *Borrelia burgdorferi*. Biologiquement, les analyses du sang complet, de l'ionogramme, des fonctions rénale et hépatique, des taux de β_2 -microglobuline et de lactate dés-

hydrogénase (LDH), la vitesse de sédimentation (VS) sont systématiques. En fonction de la localisation et du pathogène suspect, d'autres tests biologiques sont réalisés (tableau 2).⁶

Sont également réalisés, un scanner thoraco-abdominal, une biopsie osseuse unilatérale et une endoscopie digestive haute avec biopsies à la recherche d'*Helicobacter pylori*.^{3,6,7} Chez les malades traités par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les biopsies peuvent être faussement négatives. Dans ce cas, la positivité des sérologies apporte un argument en faveur d'un contact antérieur avec la bactérie. Le FDG-Pet/CT-scan n'est pas recommandé en présence de cette histologie, mais révèle parfois des lésions hypermétaboliques non suspectées.⁸ Les autres examens complémentaires réalisés dépendent de la localisation (tableau 2).

Stadification

En présence d'un LZM gastro-intestinal, la classification de Lugano est utilisée.³ Plus appropriée que la stadification d'Ann Arbor, elle tient compte du degré d'infiltration des muqueuses dont dépend la réponse au traitement par antibiotique. Elle précise l'importance de l'extension locorégionale (tableau 3).

Tableau 2. Bilan initial des lymphomes non hodgkiniens (LNH) de type Mucosae Associated Lymphoid Tissue (MALT)

Biologie sanguine	
<ul style="list-style-type: none"> • Sang complet avec formule hémoleucocytaire • Orientation générale, fonction rénale, exploration hépatique, LDH, β_2 microglobuline • Immunophénotypage • Sérologies VHB, VHC (PCR VHC si positive), VIH • Cryoglobuline 	
Ponction-biopsie osseuse unilatérale	
Scanner thoraco-abdominal	
Gastro-duodénoscopie	
Recherche HP	<ul style="list-style-type: none"> • 1^{er} choix: biopsies gastriques (n=5) et test respiratoire à l'urée • 2^e choix: sérologies bactériennes
+ (localisation gastrique)	<ul style="list-style-type: none"> • Echo-endoscopie • $\tau(11;18)(q21;q21)$
+ (localisation grêle)	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche <i>Campylobacter jejuni</i>
+ (localisation colique)	<ul style="list-style-type: none"> • Colonoscopie
+ (localisation pulmonaire)	<ul style="list-style-type: none"> • Bronchoscopie • Lavage broncho-alvéolaire
+ (localisation salivaire)	<ul style="list-style-type: none"> • Examen ORL • Recherche d'un syndrome de Sjögren (SSA, SSB)
+ (localisation thyroïdienne)	<ul style="list-style-type: none"> • Scanner tissus mous du cou • Echographie thyroïdienne • Tests fonctionnels
+ (localisation mammaire)	<ul style="list-style-type: none"> • Mammographie • Scanner ou RMN mammaire
+ (localisation cutanée)	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche <i>Borrelia burgdorferi</i>
LDH: lactate déshydrogénase; VHB: virus de l'hépatite B; VHC: virus de l'hépatite C; SSA: Sicca syndrome A; SSB: Sicca syndrome B; PCR: polymerase chain reaction; VIH: Virus d'immunodéficience humaine; HP: <i>Helicobacter pylori</i> ; RMN: résonance magnétique nucléaire.	



Tableau 3. Stadifications de Lugano et de Paris

Stadification de Lugano	Stadification de Paris	Extension tumorale
Stade I: tumeur confinée au tube digestif (atteinte unique ou multiple)	T1m N0 M0 T1sm N0 M0 T2 N0 M0 T3 N0 M0	Muqueuse Sous-muqueuse Muscula propria Séreuse
Stade II: extension à la cavité abdominale • II ₁ : envahissement ganglionnaire local • II ₂ : envahissement ganglionnaire à distance	T1-3 N1 M0 T1-T3 N2 M0	Ganglions lymphatiques périgastriques Ganglions lymphatiques plus distants
Stade II _E : envahissement de la séreuse + éventuellement des tissus adjacents	T4 N0-2 M0	Envahissement des structures adjacentes sans atteinte ganglionnaire
Stades III-IV: extension extraganglionnaire ou atteinte ganglionnaire supra-diaphragmatique	T1-4 N3 M0 T1-4 N0-3 M1 T1-4 N0-3 M2	Atteinte ganglionnaire extra-abdominale + atteinte de sites gastro-intestinaux non contigus + atteinte de sites autres que gastro-intestinaux

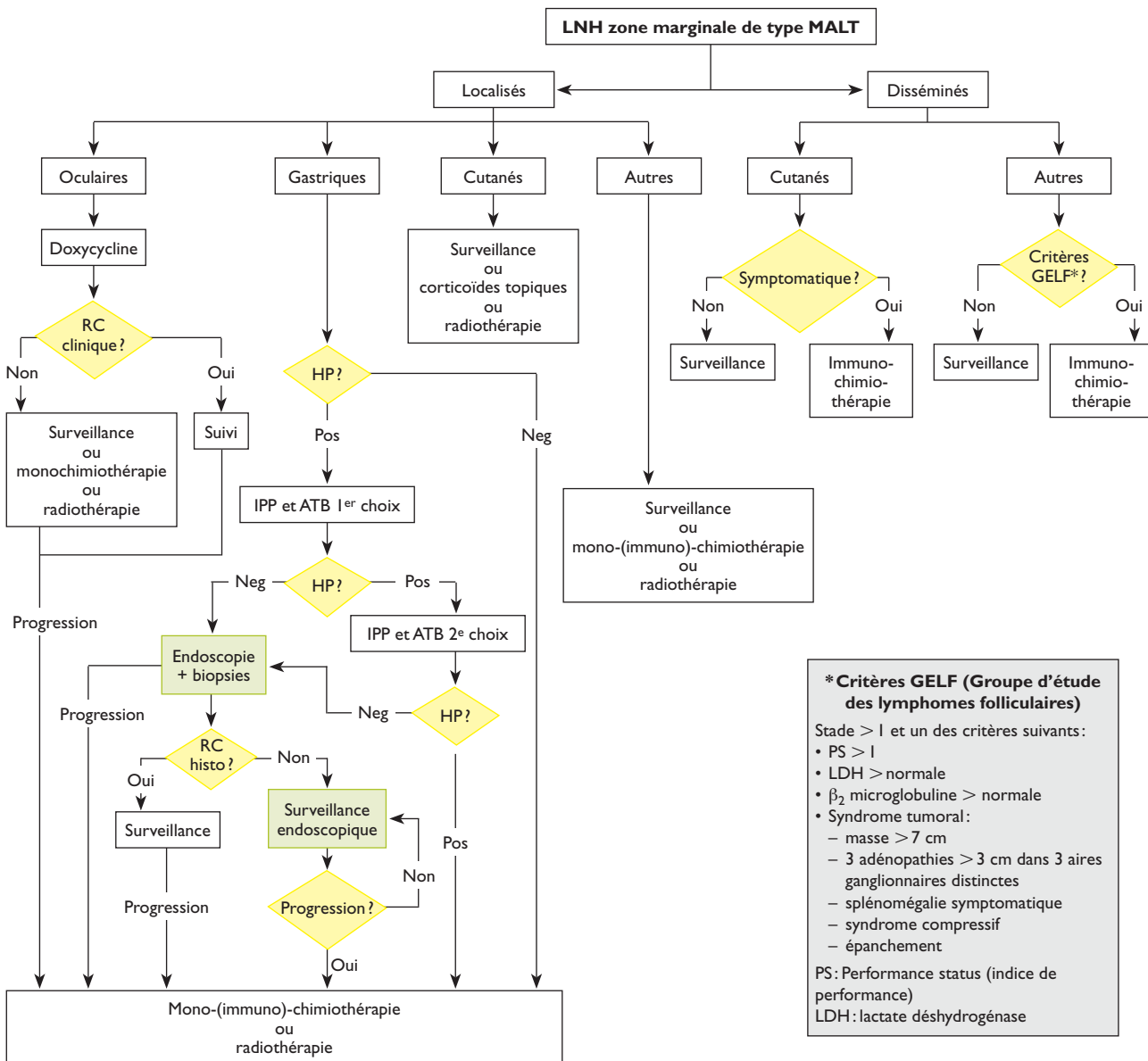


Figure 1. Traitement du lymphome de la zone marginale de type Mucosae Associated Lymphoid Tissue (MALT)

LNH: lymphome non hodgkinien; IPP: inhibiteurs de la pompe à protons; ATB: antibiotiques; RC histo: rémission complète histologique; Pos: positif; Neg: négatif; HP: *Helicobacter pylori*.



Facteurs pronostiques

Peu de facteurs pronostiques ont été définis dans cette pathologie. Les LZM cutanés ont le meilleur pronostic. Celui des LZM mammaires, gastriques et intestinaux est plus défavorable.⁹ La recherche d'une translocation (11-18) (q21;q21) est recommandée.¹⁰ Elle indique un risque de résistance à l'antibiothérapie et au traitement par agents alkylants. D'autres translocations sont décrites comme les t(14-18)(q32;q21), t(1-14)(p22;q32) et t(3;14)(p14;q32).¹ Récemment, le Groupe international d'étude des lymphomes extraganglionnaires a rapporté la valeur prédictive en survie sans progression et globale d'un index pronostique incorporant l'âge (supérieur ou inférieur à 70 ans), le taux de LDH et le stade (localisé ou avancé) de la maladie.¹¹

Traitement (figure 1, tableau 3)

Le traitement dépend de l'étendue de la maladie et, pour les formes localisées, de la mise en évidence d'un agent pathogène responsable.

LZM de type MALT localisés

• Les LZM gastriques, liés à une infection par *Helicobacter pylori*, sont traités par association d'une double ou triple antibiothérapie et d'un IPP (tableau 4).^{12,13} Le choix de l'association des antibiotiques utilisés dépend de la sensibilité de l'*Helicobacter pylori*, variable selon la région concernée. Un test respiratoire à l'urée, réalisé quatre à six semaines après la fin de l'antibiothérapie et deux semaines au moins après l'arrêt des IPP, permet de contrôler l'éradication de la bactérie. En cas d'échec, un traitement antibiotique de

seconde ligne peut être tenté. Deux à trois mois après la fin du traitement, un contrôle endoscopique avec biopsies multiples évalue la réponse microscopique. Un traitement de rattrapage ne doit être instauré qu'en cas de progression significative.³

- Les formes oculaires peuvent être traitées empiriquement par doxycycline (tableau 4).¹⁴ En cas de progression symptomatique, l'application d'une radiothérapie faiblement dosée (< 25 Gy) ou d'une monochimiothérapie à base d'un agent alkylant (cyclophosphamide, chlorambucil) est recommandée (voir les critères GELF dans l'encadré de la figure 1).¹⁵
- Les formes cutanées répondent à un traitement local par corticoïdes et à la radiothérapie.¹⁶
- Les formes intestinales, survenant dans le cadre de maladies inflammatoires intestinales, nécessitent une prise en charge multidisciplinaire en collaboration avec les gastro-entérologues.¹⁶

LZM de type MALT disséminés

• Le traitement des LZM de stade avancé est identique à celui des lymphomes folliculaires. Seuls les patients porteurs de critères thérapeutiques définis par le GELF (Groupe d'étude des lymphomes folliculaires, figure 1) doivent être traités, généralement par immuno-(poly)-chimiothérapie.¹⁷ L'administration de rituximab, anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes B tumoraux, associé au chlorambucil, à la bendamustine, au CVP («R-CVP», rituximab, cyclophosphamide, vincristine et prednisone), procure d'excellents taux de survie

Tableau 4. Antibiothérapies dirigées contre les pathogènes du lymphome de la zone marginale (LZM) de type Mucosae Associated Lymphoid Tissue (MALT)

<i>Helicobacter pylori</i>		
1 ^{re} ligne	2 ^e ligne	3 ^e ligne
Zones de faible résistance à la clarithromycine (< 15-20%)		• Antibiothérapie ciblée selon antibiogramme (biopsies pour mise en culture)
<ul style="list-style-type: none"> • IPP dose standard^a 2x/j • Clarithromycine 500 mg 2x/j • Amoxicilline 1 g 2x/j (métronidazole 500 mg 2x/j si allergie à la pénicilline) → pendant 14 jours Alternative: <ul style="list-style-type: none"> • Quadrithérapie bismuthée^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Quadrithérapie bismuthée^b Alternative: <ul style="list-style-type: none"> • IPP dose standard 2x/j • Amoxicilline 1 g 2x/j • Lévofloxacine 500 mg 2x/j → pendant 15 jours minimum 	
Zones de haute résistance à la clarithromycine (> 15-20%)		
<ul style="list-style-type: none"> • Quadrithérapie bismuthée^b Alternative: (si non disponible) traitement séquentiel ^c Alternative: traitement concomitant ^d	<ul style="list-style-type: none"> • IPP dose standard 2x/j • Amoxicilline 1 g 2x/j • Lévofloxacine 500 mg 2x/j → pendant 15 jours minimum 	
<i>Chlamydia psittaci – Borrelia burgdorferi</i>		
Doxycycline 100 mg/24 h x 21 j		
^a Inhibiteur de la pompe à protons (IPP) dose standard = oméprazole 20 mg ou ésoméprazole 40 mg ou lansoprazole 30 mg ou pantoprazole 40 mg. ^b Quadrithérapie bismuthée = pylera 3 gel 4x/j + oméprazole 20 mg 2x/j pendant 10 jours. ^c Traitement séquentiel = IPP dose standard 2x/j + amoxicilline 1 g 2x/j pendant 5 jours suivis de IPP dose standard 2x/j + métronidazole 500 mg 2x/j + clarithromycine 500 mg 2x/j pendant 5 jours. ^d Traitement concomitant: IPP dose standard 2x/j + amoxicilline 1 g 2x/j + clarithromycine 500 mg 2x/j + métronidazole 500 mg 2x/j pendant 7-10 jours.		



Tableau 5. Schémas de chimiothérapie

IV: intraveineux; PO: per os; MB: minibag; IVD: intraveineux direct; *: maximum 2 mg dose totale; DT: dose totale.

Médicaments	Dose	Voie d'administration	# / cycle	Jour(s)	Durée de perfusion		
R-CVP (1 cycle/21 jours)							
Rituximab	375 mg/m ²	IV	1	1	Variable		
Cyclophosphamide	750 mg/m ²	IV	1	1	1 h		
Vincristine	1,4 mg/m ² *k	IV	1	1	MB		
Prednisone	40 mg/m ²	IV/PO	5	1 à 5	IVD		
R-CHOP (1 cycle/21 jours)							
Rituximab	375 mg/m ²	IV	1	1	Variable		
Cyclophosphamide	750 mg/m ²	IV	1	1	1 h		
Adriamycine	50 mg/m ²	IV	1	1	1 h		
Vincristine	1,4 mg/m ² *k	IV	1	1	MB		
Prednisone	40 mg/m ²	IV/PO	5	1 à 5	IVD		
R-B (1 cycle/28 jours)							
Rituximab	375 mg/m ²	IV	1	1	Variable		
Bendamustine	90 mg/m ²	IV	2	1,2	30 min		
Chlorambucil: schéma n° 1				Chlorambucil: schéma n° 2			
Médicament	Dose	Voie d'administration	Jour(s)	Médicament	Dose	Voie d'administration	Jour(s)
Chlorambucil	6 mg/m ²	PO	1-180	Chlorambucil	16 mg/m ²	PO	1-5/28 j x 6
R-chlorambucil (1 cycle/28 jours)							
Médicaments	Dose	Voie d'administration	# / cycle	Jour(s)	Durée de perfusion		
Rituximab	375 mg/m ²	IV	1	1	Variable		
Chlorambucil	0,5 mg/kg	PO	2	1,15	–		

sans progression.^{18,19} Aucune association thérapeutique n'a été démontrée supérieure en termes de survie globale (survie médiane de vingt ans). Le recours aux anthracyclines («R-CHOP», rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicine, vincristine et prednisone) est réservé aux rares patients présentant de fortes masses tumorales ou des signes de transformation agressive.

- La décision de traiter les formes cutanées disséminées dépend de l'importance de la masse tumorale et de la vitesse de progression. Un traitement topique permet de retarder le recours à un traitement systémique au prix de faibles effets secondaires.⁶

Suivi

Après traitement, et pendant trois ans, les patients présentant une localisation gastrique sont surveillés semestriellement par endoscopie. Dans les autres cas, le suivi est clinique. Le recours aux explorations complémentaires est limité aux patients symptomatiques ou présentant une anomalie de leur examen clinique. Par rapport à la population générale, les patients présentent un risque accru de développer un adénocarcinome gastrique, justifiant un suivi clinique au long cours.⁷

LYMPHOME DE LA ZONE MARGINALE GANGLIONNAIRE

Pathologie

Représentant 1% de l'ensemble des LNH et 10% des LZM, le LZM ganglionnaire est histologiquement identique au

LZM de type MALT. Il s'en distingue par l'absence d'envahissement extraganglionnaire. Seule une atteinte de la moelle, envahie dans 70% des cas, est compatible avec ce diagnostic. L'âge médian est de 50 ans. Ce lymphome semble se développer sur un terrain d'inflammation chronique, parfois liée à une infection (hépatites B ou C, VIH et, dans une moindre mesure, EBV ou CMV) ou à une maladie auto-immune (lupus érythémateux disséminé, maladie de Sjögren, polyarthrite rhumatoïde). Cependant, il existe trop peu d'arguments pour pouvoir établir un lien de cause à effet. Histologiquement, la taille des cellules tumorales est variable et la prolifération peut être nodulaire ou diffuse. Ici aussi, l'immunophénotypage joue un rôle primordial permettant le diagnostic différentiel avec les autres lymphoproliférations à petites cellules (tableau 1). En cytogénétique, de nombreuses anomalies sont décrites, mais aucune n'est pathognomonique. L'évolution est généralement indolente, mais certains patients peuvent présenter un décours plus agressif (transformation en lymphome B diffus à grandes cellules).^{1,20}

Symptomatologie

La symptomatologie est peu spécifique. Le patient peut consulter son médecin de famille suite à l'apparition d'une masse ganglionnaire. Celle-ci peut entraîner la compression d'un vaisseau sanguin, avec œdème secondaire, ou d'une terminaison nerveuse, avec une symptomatologie douloureuse. Une compression bronchique peut être responsable de toux. A un stade plus avancé, le patient peut présenter une altération de son état général avec présence de symptômes généraux.

Bilan initial

Dans cette entité, aucune association avec un pathogène n'a été démontrée. Une biologie similaire à celle réalisée en cas de LZM de type MALT est recommandée (tableau 2). Selon les dernières recommandations quant à l'utilisation du FDG-PET/CT-scan, parues en juillet 2014, cet examen doit faire partie du bilan initial. Une biopsie osseuse unilatérale ainsi qu'une étude tomographique thoraco-abdominale sont incontournables.^{7,8}

Facteurs pronostiques

Parmi les facteurs pronostiques cités dans la littérature, un âge de plus de 60 ans, un taux de LDH anormal et un mauvais état général assombrissent le pronostic. Le FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, Index pronostique des lymphomes folliculaires) peut également être utilisé.²¹

Traitement (figure 2, tableau 5)

LZM ganglionnaires localisés

• Comme c'est le cas pour les lymphomes folliculaires, l'application d'une radiothérapie de 24 Gy permet de guérir les patients porteurs d'une forme localisée.

LZM ganglionnaires disséminés

- Les patients asymptomatiques ne présentant aucun critère de syndrome tumoral, tel que défini par le GELF, sont suivis régulièrement sans traitement.
- Les patients symptomatiques sans critère de syndrome

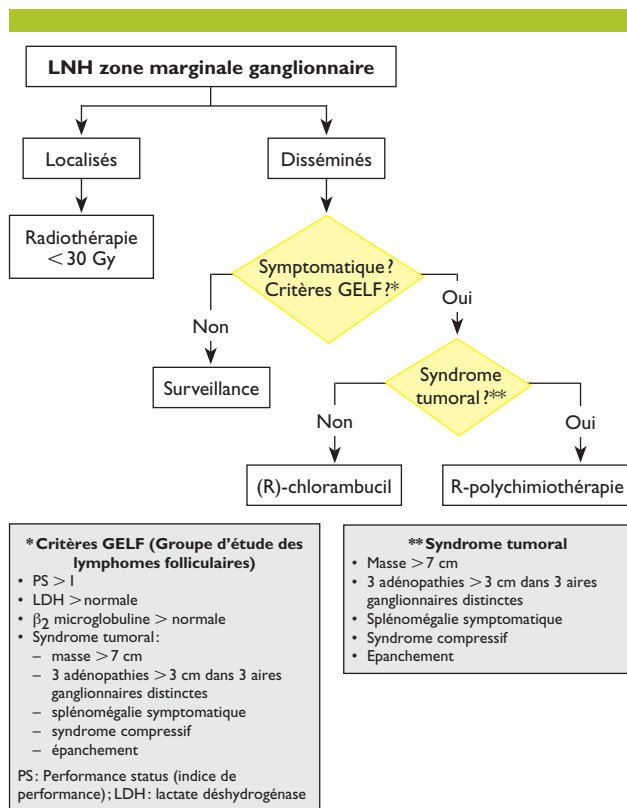


Figure 2. Traitement du lymphome de la zone marginale ganglionnaire
LNH: lymphome non hodgkinien.

tumoral bénéficiant d'une monochimiothérapie à base de chlorambucil, idéalement couplée au rituximab.¹⁵

- Les patients porteurs d'un de ces critères doivent bénéficier d'une immunochimiothérapie à base de rituximab, comme par exemple le «R-CVP» (rituximab, cyclophosphamide, vincristine et prednisonne), éventuellement associée à une anthracycline («R-CHOP») s'il existe des facteurs de mauvais pronostic. La bendamustine, en combinaison avec le rituximab, est un médicament très intéressant dans cette indication.^{18,19}

Suivi

Comme pour ceux porteurs d'un LZM de type MALT, après traitement, les patients sont suivis cliniquement et biologiquement de manière trimestrielle pendant deux ans puis semestriellement pendant trois ans puis annuellement. Les examens d'imagerie sont prescrits aux seuls patients présentant des symptômes ou signes cliniques suggestifs d'une progression.

LYMPHOME DE LA ZONE MARGINALE SPLÉNIQUE

Pathologie

Représentant 2% de l'ensemble de LNH, ce lymphome envahit la rate, les ganglions péri-spléniques et fréquemment la moelle. Bien que les cellules tumorales soient porteuses de prolongements cytoplasmiques, le diagnostic requiert l'immunophénotypage (tableau 1).¹ Constante, la splénomégalie peut entraîner douleurs abdominales ou dyspepsie. Biologiquement, une anémie ou une thrombopénie immunologiques peuvent se rencontrer.

Bilan initial

Comme dans les LZM de type MALT, le bilan initial comporte la réalisation d'une biologie exhaustive (tableau 2). La recherche d'une séroconversion pour le virus de l'hépatite C est recommandée. Une ponction-biopsie osseuse unilatérale et un scanner thoraco-abdominal complètent le bilan. Le FDG-PET/CT-scan ne fait pas partie du bilan initial de ce lymphome.^{7,8}

Facteurs pronostiques

De nombreux facteurs pronostiques ont été recensés dont la délétion 7q31, la présence d'un composé monoclonal, un taux de β_2 -microglobuline élevé, un taux de globules blancs supérieur à $20,10^3/\mu\text{l}$ ou de lymphocytes supérieur à $9,10^3/\mu\text{l}$. La FIL (Fondation italienne des lymphomes) a élaboré un index pronostique permettant de stratifier les malades en trois groupes pronostiques différents en tenant compte des taux de LDH (normal ou pathologique), d'hémoglobine (inférieure ou supérieure à 120 g/l) et d'albumine (inférieure ou supérieure à 35 g/l) et a démontré un impact sur les survies sans progression et globale suivant que les patients ne présentent pas ou sont porteurs d'un ou de plusieurs facteurs défavorables.²²⁻²⁵

Traitement (figure 3, tableau 5)

Seuls les patients présentant un LZM en relation avec une séroconversion pour le virus de l'hépatite C, ceux por-

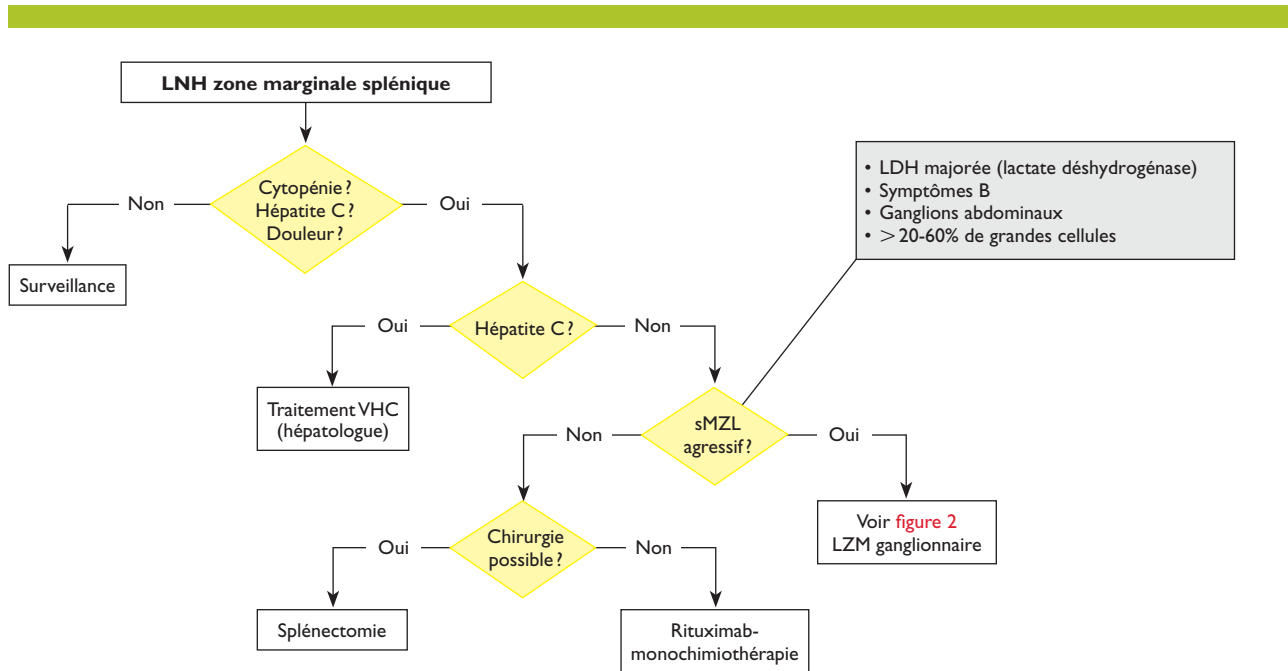


Figure 3. Traitement du lymphome de la zone marginale (LZM) splénique

LNH: lymphome non hodgkinien; VHC: virus de l'hépatite C; sMZL: lymphome non hodgkinien de la zone marginale splénique.

teurs d'une splénomégalie douloureuse ou ceux porteurs d'une cytopénie (taux absolu de neutrophiles ou de plaquettes inférieurs à $10^3/\mu\text{l}$ et $80,10^3/\mu\text{l}$, respectivement) doivent être traités.²⁶ L'anémie hémolytique ne constitue pas une indication thérapeutique sauf si elle ne répond pas aux traitements usuels. Le choix du traitement de l'hépatite C doit se faire en collaboration avec le gastroentérologue.²⁷ Les patients porteurs de formes agressives (majoration du taux de LDH, présence d'adénopathies abdominales, plus de 20% de cellules de grande taille au sein de la tumeur) sont traités comme ceux porteurs de LZM ganglionnaires. Les autres patients sont orientés vers la splénectomie. En cas de contre-indication chirurgicale, le patient bénéficie d'une monochimiothérapie. L'adjonction de rituximab permet d'améliorer les résultats thérapeutiques, mais doit être prudente en cas d'infection par le virus de l'hépatite B ou C.^{28,29}

CONCLUSION

Une fois un diagnostic de certitude obtenu, le traitement de ces lymphopathies indolentes dépend de l'identification d'un agent infectieux causal dont l'éradication peut permettre la guérison. Dans les autres cas, les formes localisées sont prises en charge par chirurgie ou radiothérapie tandis que le traitement des maladies plus étendues nécessite actuellement l'utilisation de polychimiothérapies, non aplasiantes pour la plupart. Le rituximab, couplé à la chimiothérapie, permet d'améliorer les résultats, mais son utilisation n'est pas sans danger lors de co-infections virales. Par ailleurs, le bénéfice en survie globale n'est pas démontré. Les nouvelles thérapies ciblées (inhibiteurs de BTK, lénalidomide...) sont également prometteuses dans ce domaine. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > Une grande proportion des LZM (lymphomes de la zone marginale) de type MALT (*Mucosae Associated Lymphoid Tissue*) gastriques sont liés à une infection par *Helicobacter pylori*
- > Le bilan initial du LZM de type MALT comporte la réalisation d'un scanner thoraco-abdominal, d'une simple ponction-biopsie osseuse et d'une endoscopie digestive complète avec biopsies multiples. Le PET-scan ne fait pas partie du bilan initial des LZM autres que ganglionnaires
- > Les LZM liés à une infection par *Helicobacter pylori* sont traités, en première intention, par l'association d'un inhibiteur de la pompe à protons et d'une triple ou quadruple antibiothérapie
- > La thérapeutique des LZM de type MALT, non liés à une infection bactérienne, est identique à celle des autres lymphomes indolents
- > Le LZM splénique peut se développer dans un contexte d'hépatite C. L'éradication de ce virus peut suffire à guérir le malade
- > Le diagnostic de LZM ganglionnaire n'est posé qu'après avoir exclu celui des autres lymphoproliférations indolentes de phénotype B
- > Le pronostic des LZM est très encourageant, mais une transformation agressive peut survenir



Bibliographie

- 1 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues (fourth edition). *Who Classification of Tumours*, Volume 2, 2008.
- 2 Kiesewetter B, Raderer M. Antibiotic therapy in nongastrointestinal MALT lymphoma: A review of the literature. *Blood* 2013;122:1350-7.
- 3 ** Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl. 6):vi144-8.
- 4 Al-Saleem T, Al-Mondhry H. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): A model for mature B-cell neoplasms. *Blood* 2005;105:2274-80.
- 5 Oh SY, Suh C. Non-gastric marginal zone B-cell lymphoma in Korea: Clinical features, treatment, and prognostic factors. *Korean J Intern Med* 2010;25:227-36.
- 6 ** Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. ESMO Consensus conferences: Guidelines on malignant lymphoma. Part 2: Marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2013;24:857-77.
- 7 * Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-68.
- 8 Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3048-58.
- 9 Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma: Analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer* 2013;119:629-38.
- 10 Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2005;307-13.
- 11 Thieblemont C, Conconi A, Tucci A, et al. A simple and effective malt lymphoma-specific prognostic index generated from the dataset of the IELSG-19 controlled clinical trial (abstract). *Hematol Oncol* 2015;33:167-8.
- 12 O'Connor A, Vaira D, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2014. *Helicobacter* 2014;19(Suppl. 1):38-45.
- 13 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-64.
- 14 Ferreri AJ, Govi S, Pasini E, et al. Chlamydomphila psittaci eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: Final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2988-94.
- 15 * Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 randomized study. *J Clin Oncol* 2013;31:565-72.
- 16 Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013;88:73-6.
- 17 Salles G, Mounier N, de Guibert S, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: Results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008;112:4824-31.
- 18 Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-10.
- 19 Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: Results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2013;31:1506-13.
- 20 van den Brand M, van Krieken JH. Recognizing nodal marginal zone lymphoma: Recent advances and pitfalls. A systematic review. *Haematologica* 2013;98:1003-13.
- 21 Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-65.
- 22 Lopez-Guillermo A, Montserrat E, Bosch F, et al. Applicability of the International index for aggressive lymphomas to patients with low-grade lymphoma. *J Clin Oncol* 1994;12:1343-8.
- 23 Algara P, Mateo MS, Sanchez-Beato M, et al. Analysis of the IgV(H) somatic mutations in splenic marginal zone lymphoma defines a group of unmutated cases with frequent 7q deletion and adverse clinical course. *Blood* 2002;99:1299-304.
- 24 Chacon JI, Mollejo M, Munoz E, et al. Splenic marginal zone lymphoma: Clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood* 2002;100:1648-54.
- 25 Ruiz-Ballesteros E, Mollejo M, Rodriguez A, et al. Splenic marginal zone lymphoma: Proposal of new diagnostic and prognostic markers identified after tissue and cDNA microarray analysis. *Blood* 2005;106:1831-8.
- 26 Matutes E, Oscier D, Montalban C, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia* 2008;22:487-95.
- 27 Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:89-94.
- 28 Bennett M, Schechter GP. Treatment of splenic marginal zone lymphoma: Splenectomy versus rituximab. *Semin Hematol* 2010;47:143-7.
- 29 Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer* 2006;107:125-35.

* à lire

** à lire absolument