

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2017

THESE **POUR LE DIPLOME D'ETAT** **DE DOCTEUR EN MEDECINE** **(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement
le Mardi 17 Octobre 2017 à Poitiers
par **Madame Cynthia MARTIN**, née le 25 juin 1987

**Lymphome de MALT des annexes orbitaires traité par radiothérapie:
étude rétrospective de 18 cas**

COMPOSITION DU JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas Leveziel

Membres :

Monsieur le Professeur Jean-Michel Goujon
Monsieur le Professeur Pascal Roblot
Monsieur le Docteur Vincent Delwail
Madame le Docteur Roxane Flausse
Monsieur le Docteur Serge Milin

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur associé Bernard Roullet

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2017

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le Mardi 17 Octobre 2017 à Poitiers
par **Madame Cynthia MARTIN**, née le 25 juin 1987

**Lymphome de MALT des annexes orbitaires traité par radiothérapie:
étude rétrospective de 18 cas**

COMPOSITION DU JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas Leveziel

Membres :

Monsieur le Professeur Jean-Michel Goujon
Monsieur le Professeur Pascal Roblot
Monsieur le Docteur Vincent Delwail
Madame le Docteur Roxane Flausse
Monsieur le Docteur Serge Milin

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur associé Bernard Roullet

Le Doyen,

Année universitaire 2017 - 2018

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 12/2017**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017**)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIoT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy (**disponibilité d'octobre à janvier**)

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- LOVELL Brenda Lee, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017 – jusqu'au 11/2020**)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

Au président du jury,

Merci monsieur le Professeur Nicolas Leveziel d'avoir accepté de juger mon travail et de me faire l'honneur de présider le jury.

Aux membres du jury,

Merci monsieur le Professeur Jean-Michel Goujon de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Merci monsieur le Professeur Pascal Roblot de me faire l'honneur de juger mon travail.

Merci monsieur le Docteur Vincent Delwail d'avoir accepté de juger mon travail.

Merci madame la Docteur Roxane Flauss pour votre disponibilité et cette journée passée à examiner les patients en ophtalmologie. Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

Merci monsieur le Docteur Milin pour vos explications et votre disponibilité dans le travail de cette thèse.

A mon directeur de thèse,

Merci monsieur le Professeur associé Bernard Rouillet pour votre bienveillance, votre disponibilité, et votre soutien. Merci d'avoir accepté de partager vos connaissances et de m'avoir accompagné durant ce travail de thèse.

Aux personnes qui m'ont aidée dans ce travail de thèse,

Aux hématologues les Docteurs Brigitte Dreyfus et Cécile Tomowiak.

A Nathalie et aux secrétaires du service de radiothérapie du CHU de Poitiers.

Minéa, Helinie, les Docteurs Céline Debiais-Delpech et Eric Frouin.

Antoine, merci pour ces stats ! Maeva, merci pour cette relecture.

A mes proches,

A mes parents. Merci d'avoir toujours été présents, de m'avoir toujours soutenue. Merci pour toutes vos attentions et votre amour débordant.

A mes grands-parents.

A mon frère et ma belle-sœur. Nous nous sommes rapprochés durant mes études. Tous ces jours de DU passés à Paris ont été l'occasion de profiter de soirées ensemble et d'entretenir cette complicité. Merci pour ton soutien.

A ma grande tante Joëlle. Merci pour ces années et ces soirées souvent animées de débats en tout genre.

A France, Philippe et Stéphanie.

A Christophe, tout simplement MERCI.

A Etienne, mon binôme et soutien de chaque instant, depuis la D3 nous ne sommes jamais bien loin.

A Cyrille, tu étais un peu l'extraterrestre de mon premier stage d'externe, puis nous nous sommes toujours suivis. Grâce à toi, la D4 restera un bon souvenir. Je te remercie de ton écoute et de ton soutien.

A Alex, merci d'être présent, de m'apprendre à prendre le temps et profiter de chaque instant.

A mes amis,

Antoine, Cheten, Gratianne, Candice, Fanny, Carine, rencontrés sur les bancs de la faculté.

Benjamin, Anne-Lise, Cynthia, BdB, Anne-Thaïs, Zorro, Manon, Camille, Sabine, Roxanne, Aurélie, Vincent, Laura présents depuis le début de mon internat.

Geoffroy, Hélène, Pierrick

A mes co-internes,

Eléonore, Ludivine, Fardeen, Clotilde, Sarah, Emmanuelle, Rayan, Emmanuelle, Florence, ...

A tous ceux qui ont participé à mon enseignement durant mon internat :

Au service d'oncologie du CHU de Poitiers, notamment l'hôpital de semaine. Merci aux Docteurs Aurélie Ferru et Patrick Bouchaert, Eléonore, Floriane, Estelle et Maude.

Au service de pneumologie de Niort, avec les Docteurs Isabelle Bourlaud et Jean Bodin.

A l'ensemble de l'équipe des services d'onco-radiothérapie de Saintes, avec les Docteurs Florence Coulaud-Pasdeloup, Souheil Kobeissi, Florence Borde-Mougenot, Laurent Chassignol, Thomas Parola, Isabelle Masson. Merci à l'équipe de physique : Rizlaine, Carmen et Francis.

A l'ensemble du service de radiothérapie du CHU de Poitiers avec les Docteurs Antoine Berger, Stéphane Guerif, Labib El Hajj, Thierry Germain.

A l'ensemble de l'équipe du service de radiologie de Royan et au Docteur Jean Luc Rasschaert.

A l'ensemble de l'équipe du service de radiothérapie de Niort.

A l'ensemble de l'équipe du service de radiothérapie du CHU de la Pitié-Salpêtrière.

ABREVIATIONS

α : Facteur de probabilité d'un évènement directement létal
ADICAP : Association pour le développement informatique en cytologie et en anatomie pathologique
ADL : Activité de la vie quotidienne (*activity of daily living*)
ADN : Acide désoxyribonucléique
AJCC : American joint committee on cancer
 β : Facteur de probabilité d'un évènement sub-létal
BCL : B cell lymphoma
CALT : Tissus lymphoïdes associés à la conjonctive
CB : Centroblastes
CD : Cluster de différenciation
CDF : Cellules dendritiques folliculaires
CEP : Cyclophosphamide, étoposide, platine
CHU : Centre hospitalo-universitaire
Cm : Centimètres
CNS : Système nerveux central (*central nervous system*)
CPV : Cyclophosphamide, vincristine, prednisone
CTV : Volume cible anatomoclinique (*clinical target volume*)
CTCAE : terminologie descriptive des événements indésirables (*Common terminology criteria for adverse events*)
D : Dose
DLBCL : Lymphome diffus à grandes cellules B
DIM : Département d'information médicale
GALT : Tissus lymphoïdes associés au tube digestif
Gènes VH : Gènes codant pour la partie variable des chaînes lourdes
Gènes VL : Gènes codant pour la partie variable des chaînes légères
GTV : Volume tumoral macroscopique (*gross volume tumor*)
Gy : Grays
HR : Hazard ratio
IADL : Activités instrumentales de la vie courante (*instrumental activities of daily living*)
IB : Immunoblastes
IC95 : Intervalle de confiance à 95%
Ig : Immunoglobuline
IHC : Immuno-histochimie
IRM : Imagerie par résonnance magnétique
LDH : lactate deshydrogénase
LDALT : Tissu lymphoïde associé aux canaux lacrymaux
LMNH : lymphome malin non Hodgkinien
Lymphome de MALT : Lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (*mucosa-associated lymphoid tissue*)

M : Macrophages folliculaires
MALT : Tissu lymphoïde associé aux muqueuses
MGUS : Gammapathie monoclonale de signification indéterminée
MYD88: *Myeloid differentiation primary response gene 88*
NF-κB : *nuclear factor-kappa B*, facteur de transcription impliqué dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire
NFS : Numération formule sanguine
NOS : Sans autre spécificité
OMS : Organisation mondiale de la santé
ORR : Taux de réponse globale (*Overall response rate*)
PCR : Réaction en chaîne par polymérase (*polymerase chain reaction*)
PL : Plasmocytes
PTV : Volume cible planifié (*planning target volume*)
R-CEP : Rituximab, cyclophosphamide, étoposide, platine
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
S : fraction cellulaire survivante
SMUR : Service mobile d'urgence et de réanimation
TEP-scanner au FDG : tomographie à émission de positons au 2-[18]-Fluoro-2-désoxy-D-glucose couplée au scanner
TNM : Tumeur, ganglion (*node*), métastase
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VP16 : Etoposide

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	1
2	LYMPHOME DE MALT DES ANNEXES ORBITAIRES	2
2.1	Généralités	2
2.1.1	Tissu lymphoïde, rappels	2
2.1.2	Rappels anatomiques et définition des différentes structures de l'orbite	7
2.1.3	Epidémiologie	10
2.1.4	Pronostic / Evolution	10
2.2	Etiopathogénie	11
2.2.1	Histoire naturelle de la maladie	11
2.2.2	Infection à <i>Chlamydia psittaci</i>	12
2.3	Anatomopathologie	14
2.3.1	Morphologie	14
2.3.2	Immunophénotypage	15
2.3.3	Génétique (10,12,14)	16
2.4	Manifestations cliniques et bilan	17
2.4.1	Modalités de découverte	17
2.4.2	Diagnostic	18
2.4.3	Bilan pré-thérapeutique	18
2.5	Stadification	22
2.5.1	Classifications	22
2.5.2	Facteurs pronostiques	24
3	ETAT DES LIEUX EN ONCO-RADIOTHERAPIE ET TRAITEMENTS	25
3.1	Radiothérapie	25
3.1.1	Notions de radiobiologie et définitions (37,38)	25
3.1.2	Plan de traitement en radiothérapie	31
3.1.3	Effets secondaires / toxicité de la radiothérapie	32
3.2	Autres moyens thérapeutiques	38
3.2.1	Chirurgie et attitude « <i>wait and watch</i> »	38
3.2.2	Antibiothérapie	38
3.2.3	Chimiothérapies et thérapies ciblées	39
3.3	Indication des différents traitements	41
4	ETUDE	42
4.1	Objectifs de l'étude	42
4.2	Matériel et méthodes	42

4.2.1	Plan de l'étude et critères d'inclusion	42
4.2.2	Modalités de recueil des données	43
4.2.3	Echelles d'évaluation et analyses statistiques	44
4.3	Résultats	45
4.3.1	Population	45
4.3.2	Bilan pré-thérapeutique	48
4.3.3	Modalités de radiothérapie et séquences de traitement	48
4.3.4	Suivi	54
4.3.5	Réponse au traitement	55
4.3.6	Tolérance du traitement.....	55
4.3.7	Analyse des récurrences, devenir et décès	57
4.4	Discussion	62
4.4.1	Population	62
4.4.2	Difficulté du diagnostic anatomopathologique, mutation de <i>MYD88</i>	62
4.4.3	Pathologies hématologiques associées	63
4.4.4	Maladie auto-immune et inflammation chronique	65
4.4.5	<i>Chlamydia psittaci</i>	65
4.4.6	Quelle est la place du TEP-scanner dans le bilan d'extension ?	66
4.4.7	Vers une diminution des doses ?	67
4.4.8	Taux de complications.....	68
4.4.9	Taux de récurrence et décès	69
5	CONCLUSION	72
6	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	73
7	RESUME.....	79
8	SERMENT	80

1 INTRODUCTION

Les lymphomes de la zone marginale développés à partir du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) sont dits lymphomes de MALT. Ils se développent au sein de structures épithéliales : gastriques, pulmonaires, thyroïdiennes, cutanées, orbitaires, etc... Les lymphomes de MALT sont des lésions de bas grade, composées principalement de petits lymphocytes très radiosensibles, issus d'une cellule B mémoire. Du fait d'une évolution lente, et de maladies souvent localisées, un traitement conservateur est souvent privilégié.

Les lymphomes de MALT, très radiosensibles, sont réputés curables par radiothérapie. Lorsqu'ils siègent au sein de l'orbite, organe sensoriel et structure de forme complexe, composée et entourée d'éléments radiosensibles, quels sont les risques de séquelles dommageables et irréversibles à redouter ? Qu'elle est la place de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes de MALT des annexes orbitaires ? Quel en est son rapport bénéfice-risque ? Peut-elle être améliorée dans sa précision balistique et dans ses doses délivrées ?

A travers ce travail, j'ai voulu dans un premier temps, essayer de comprendre l'étiopathogénie de cette maladie rare et complexe, en apprécier sa radiosensibilité et définir la place de la radiothérapie dans le traitement. Puis, à la lumière d'une étude rétrospective de patients traités au sein du service de radiothérapie du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Poitiers, j'ai souhaité évaluer l'efficacité et la tolérance de ce traitement.

2 LYMPHOME DE MALT DES ANNEXES ORBITAIRES

2.1 Généralités

2.1.1 Tissu lymphoïde, rappels

2.1.1.1 Tissu lymphoïde et lymphocytes, généralités

Le tissu lymphoïde est constitué d'organes lymphoïdes primaires ou centraux (moelle osseuse et thymus) et d'organes lymphoïdes secondaires ou périphériques. Les organes lymphoïdes secondaires peuvent être encapsulés tels que la rate et les ganglions, ou non encapsulés tels que le MALT. Les lymphocytes sont produits dans les organes lymphoïdes primaires. Puis c'est au sein des organes lymphoïdes secondaires, où ils siègent, qu'est initiée la réponse immunitaire acquise avec la capture des antigènes. Il existe essentiellement trois types de lymphocytes, tous issus du même précurseur lymphoïde commun :

- Les lymphocytes B: ils naissent dans la moelle osseuse et s'y différencient. Ils sont responsables de l'immunité humorale par la production d'anticorps. Au sein des organes lymphoïdes secondaires, les lymphocytes B s'organisent en follicules. Ils vont y achever leur maturation lors de la rencontre avec un antigène.
- Les lymphocytes T : ils naissent dans la moelle osseuse, partent se différencier dans le thymus, puis vont dans la circulation sanguine rejoindre les organes lymphoïdes secondaires une fois leur maturation terminée. Ils sont responsables de l'immunité cellulaire.
- Les lymphocytes « *natural killer* » correspondent à de grands lymphocytes. Ils ont un rôle cytotoxique.

Tous ces lymphocytes peuvent se remettre en circulation et se déplacer vers les différents organes lymphoïdes (1).

2.1.1.2 Les lymphocytes B et leur organisation

Après avoir terminé leur différenciation dans la moelle osseuse, ces lymphocytes B dits « naïfs » vont achever leur maturation au sein des organes lymphoïdes secondaires avec l'aide de cellules présentatrices de l'antigène. Ces lymphocytes s'organisent en follicules dits primaires ou secondaires selon qu'ils sont activés ou non.

Un follicule primaire correspond à une structure nodulaire de lymphocytes B de petite taille associés à des cellules dendritiques. Ils sont dits non activés lorsqu'il n'y a pas eu de stimulation antigénique.

Les follicules secondaires, quant à eux, correspondent à un follicule primaire ayant été activé par une stimulation antigénique. On retrouve une conservation de la structure du follicule primaire en périphérie du follicule secondaire, appelée zone du manteau, avec apparition d'un centre germinatif comprenant deux zones claires et une zone sombre (figure 1).

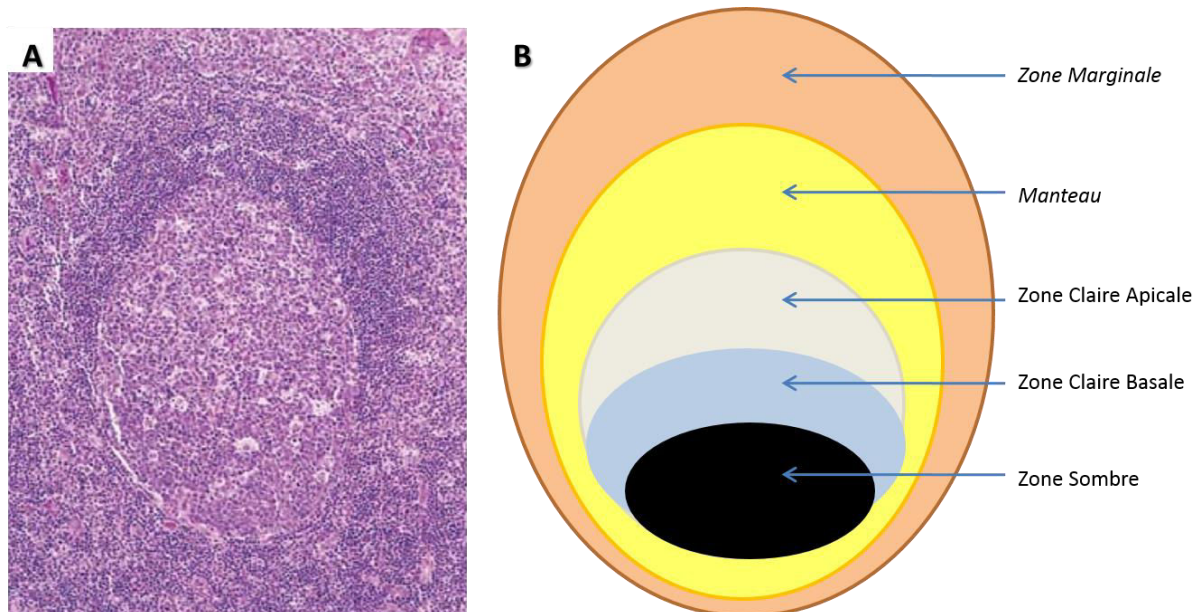


Figure 1 : A: Follicule secondaire au microscope à faible grossissement. Figure issue du livre Pathologic basis of disease (2). B : schéma de l'organisation stratifiée en zones claires et sombre du centre germinatif d'un follicule secondaire, dépendant de la richesse cellulaire et du type de cellules.

Au sein de la zone du manteau folliculaire, on retrouve les cellules dites du manteau qui correspondent à de petites cellules lymphoïdes B associées à un réseau lâche de cellules dendritiques folliculaires possédant de fins prolongements. Le centre germinatif, quant à lui, est constitué d'un réseau plus dense et plus complexe de cellules dendritiques folliculaires (cellules présentatrices de l'antigène) associées à des centroblastes (grandes cellules blastiques) et centrocytes (petites cellules lymphoïdes B à noyau encoché). On y retrouve aussi quelques lymphocytes T et macrophages. L'activation et l'organisation de ces follicules secondaires (figure 2) répondent à un processus bien structuré en plusieurs étapes (3) :

- Phase de prolifération : génération d'un grand nombre de centroblastes (cellules blastiques B) faisant ainsi apparaître une zone sombre du fait de leur caractère très basophile. Ils sont associés à des cellules dendritiques folliculaires.
- Phase de sélection : moment où est réalisé la commutation isotypique de classe d'immunoglobulines (Ig) et les mutations somatiques des gènes codant les régions variables des chaînes lourdes et légères (VH et VL) des Ig des centroblastes. Durant cette phase, certains centroblastes se transforment en centrocytes et expriment des Ig de surface. Ils cessent alors de proliférer. Les centrocytes capables de reconnaître les antigènes de surface des cellules dendritiques folliculaires survivent. Ceux ne reconnaissant pas ces antigènes de surface meurent par apoptose pour être ensuite phagocytés par les macrophages folliculaires.
- Phase de différenciation : maturation des centrocytes survivants en :
 - Grands et petits lymphocytes restant sur place,
 - Immunoblastes puis plasmocytes à longue durée de vie, sécrétant des immunoglobulines,
 - Cellules B mémoires siégeant dans la zone marginale ou repartant dans la circulation.

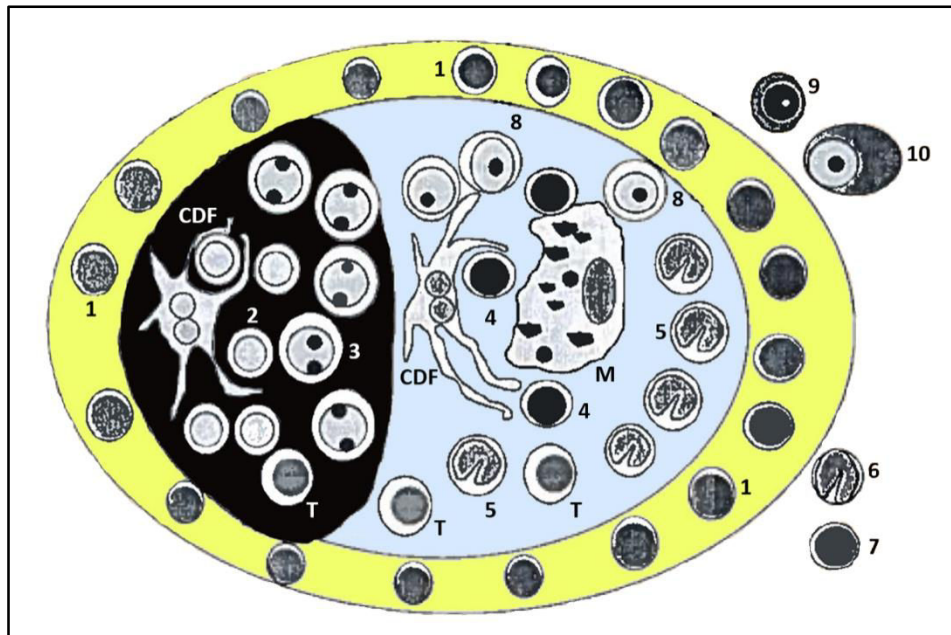


Figure 2 : Schéma de l'organisation d'un follicule secondaire issu du livre Atlas de cytopathologie ganglionnaire (3). La zone du manteau (jaune) est principalement constituée de petits lymphocytes B [1]. La zone sombre du centre germinatif (noire), est riche en cellules dendritiques folliculaires [CDF], en petites cellules blastiques B [2] et centroblastes [3]. La zone claire du centre germinatif (bleue) est riche en macrophages folliculaires [M] et en cellules lymphoïdes apoptotiques [4] pour la zone basale. En ce qui concerne la zone apicale, on retrouve des centrocytes [5] pouvant devenir soit des lymphocytes B mémoire [6, 7] soit des immunoblastes [8] (pouvant à leur tour former des lymphocytes plasmocytoides [9] ou des plasmocytes [10])

Les follicules secondaires sont donc des structures composites constituées de nombreux lymphocytes B présentant différents degrés de maturation. Ils sont associés à des cellules dendritiques folliculaires présentatrices de l'antigène, des macrophages et de quelques lymphocytes T.

2.1.1.3 Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses

Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses est situé le long des surfaces des muqueuses. Il n'est pas encapsulé mais réparti de manière diffuse dans le tissu conjonctif sous-épithélial. Il existe de nombreuses controverses : ce tissu lymphoïde se développerait *a priori* au sein d'organes qui en seraient initialement dépourvus. Il serait acquis après la naissance en réponse à une stimulation antigénique chronique. Le plus connu est le « GALT » pour l'estomac mais on trouve également le « CALT » pour la conjonctive et le « LDALT » pour les canaux lacrymaux. Il est essentiellement composé des mêmes éléments quelle que soit sa localisation : des follicules, des régions inter-folliculaires, des régions sub-épithéliales et d'un lympho-épithélium (composé de deux parties : effectrice et inductrice). Sa principale fonction est d'initier une réponse immunitaire face aux différents antigènes rencontrés le long de la muqueuse (4,5).

2.1.1.4 Classification des néoplasies lymphoïdes B

La dernière actualisation de la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) des néoplasies lymphoïdes date de mai 2016 (6). Elle se complexifie avec le temps. Elle prend en compte les aspects histopathologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques, moléculaires et cliniques. En ce qui concerne les néoplasies de cellules B, on retrouve :

- Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire
- Lymphocytose B monoclonale
- Leucémie prolymphocytaire B
- Lymphome de la zone marginale splénique
- Leucémie à tricholeucocytes
- Lymphome B splénique / leucémie inclassable
- Lymphome à petites cellules B diffus de la pulpe rouge splénique
- Leucémie à tricholeucocytes variante
- Lymphome lymphoplasmocytaire
- Macroglobulinémie de Waldenström
- Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) à IgM
- Maladie des chaînes lourdes μ
- Maladie des chaînes lourdes γ
- Maladie des chaînes lourdes α
- Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) à IgG / A
- Myélome multiple
- Plasmocytome solitaire osseux
- Plasmocytome extra-osseux
- Maladie à dépôts de chaîne d'Ig monoclonale
- Lymphome de la zone marginale (extra ganglionnaire) du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (Lymphome de MALT)
- Lymphome de la zone marginale ganglionnaire
- Lymphome de la zone marginale ganglionnaire pédiatrique
- Lymphome folliculaire
 - o Tumeur folliculaire *in situ* (anciennement lymphome folliculaire *in situ*)
 - o Lymphome folliculaire de type duodénal
- Lymphome folliculaire de type pédiatrique
- Lymphome B à grandes cellules avec réarrangement IRF4
- Lymphome cutané centro-folliculaire primitif
- Lymphome à cellules du manteau
 - o Tumeur à cellules du manteau *in situ*
- Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL)
 - o Sans autre spécificité (NOS)
 - o De type centro-germinatif B

- De type B activé
- Lymphome B à grandes cellules riche en cellules T et en histiocytes
- Lymphome diffus à grandes cellules B primitif du système nerveux central (DLBCL – CNS)
- Lymphome diffus à grandes cellules B primitif, type jambe
- Lymphome diffus à grandes cellules B EBV + NOS
- Ulcère monocutané EBV +
- Lymphome diffus à grandes cellules B associé à une inflammation chronique
- Granulomatose lymphomatoïde
- Lymphome à grandes cellules B primitif thymique
- Lymphome à grandes cellules B intravasculaire
- Lymphome diffus à grandes cellules B ALK +
- Lymphome plasmoblastique
- Lymphome primitif des séreuses
- Lymphome à grandes cellules B HHV8+ NOS
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome de Burkitt-like avec anomalie 11q
- Lymphome B de haut grade avec réarrangement MYC, BCL2 et/ou BCL6
- Lymphome B de haut grade NOS
- Lymphome B inclassable avec critères intermédiaires entre DLBCL et lymphome de Hodgkin classique

En ce qui concerne les lymphomes issus de cellules B matures, on peut résumer leur classification en fonction du type cellulaire B dont dérive la néoplasie lymphoïde (figure 3) (2):

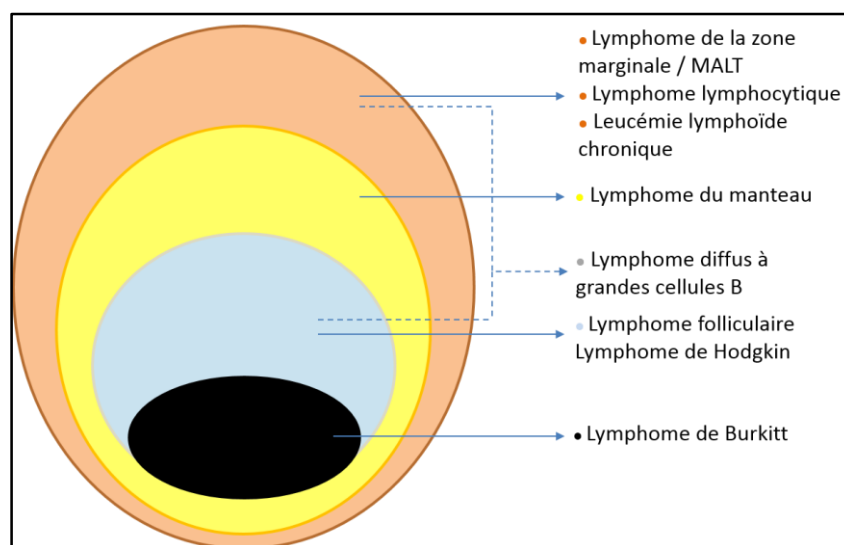


Figure 3 : Origine des néoplasies lymphoïdes B matures.

2.1.2 Rappels anatomiques et définition des différentes structures de l'orbite

Les orbites ou cavités orbitaires sont au nombre de deux. Elles sont situées de part et d'autre des fosses nasales, à la partie supérieure du massif facial. Elles ont pour principale fonction de contenir et protéger les organes et appareils de la vision. Elles sont en forme de pyramide quadrangulaire dont la base est antérieure, large et ouverte vers l'extérieur avec un sommet postérieur étroit. Les parois de ces pyramides sont composées de 7 os (frontal, sphénoïdal, zygomatique, maxillaire, palatin, lacrymal et ethmoïdal) et sont creusées de nombreux orifices (canal optique, fissure orbitaire supérieure, fissure orbitaire inférieure et canal lacrymo-orbitaire entre autre) afin de permettre le passage des nerfs, vaisseaux et annexes oculaires (figure 4).

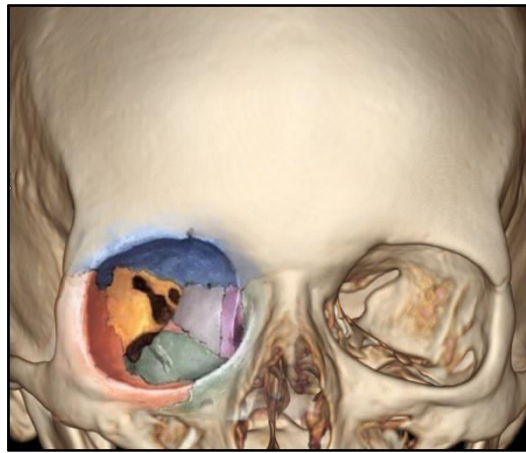


Figure 4 : Partie supérieure du massif facial avec les 7 os délimitant la cavité orbitaire droite (représentés de différentes couleurs) creusée par les nombreux orifices.

La base des pyramides est donc ouverte en avant et en dehors. Elles présentent une profondeur moyenne ou un diamètre antéro-postérieur de 45 millimètres (mm) (42 à 50 mm). L'orifice antérieur ou la base de l'orbite mesure en moyenne 40 mm de largeur (32 à 42 mm) et 35 mm de hauteur (29 à 41 mm). L'espace intercantal ou la distance entre les deux orbites mesure 27 à 33 mm (figure 5).

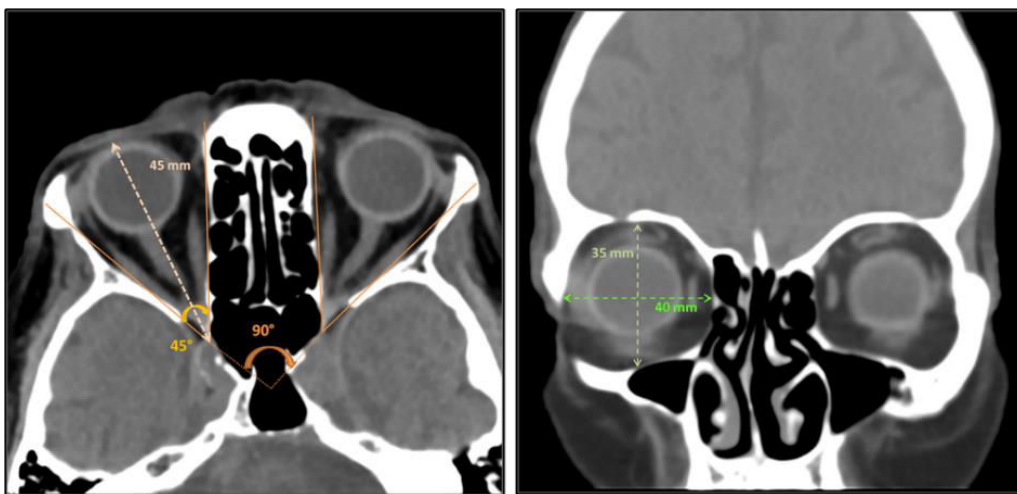


Figure 5 : Coupes scannographiques axiale (gauche) et sagittale (droite) centrées sur les cavités orbitaires.

Au sein de l'orbite on retrouve principalement l'œil, la graisse orbitaire, le septum orbitaire, l'appareil lacrymal, le nerf optique, les muscles oculomoteurs, ainsi que l'artère et la veine ophtalmiques (figure 6).

*L'œil ou globe oculaire est un organe sphérique. Son enveloppe est une coque fibreuse de couleur blanche (la sclérotique), avec bombement antérieur localisé au niveau de la partie antérieure de l'orbite, correspondant à la cornée qui elle est transparente. Au sein du globe oculaire on trouve le cristallin relié aux procès ciliaires par la zonule, permettant ainsi de modifier la tension et donc le pouvoir de convergence de la lentille. L'iris, elle, est localisée entre la cornée et le cristallin. Elle correspond à une membrane en forme de disque dont le diamètre d'ouverture (appelée pupille) varie selon l'intensité lumineuse. La rétine, quant à elle, tapisse la surface interne du globe oculaire, tissu neurosensoriel associé à un épithélium pigmentaire permettant de transformer les rayons lumineux en un signal nerveux transmis au système nerveux central.

*La graisse orbitaire remplit l'ensemble de l'espace intra-orbitaire localisé entre les parois osseuses, le globe oculaire, les muscles, les vaisseaux et les nerfs. Certains la divisent en graisse intra et extra-conique, délimitée par le cône musculo-aponévrotique.

*L'appareil lacrymal est constitué d'une glande lacrymale principale située à la partie supéro-externe de l'orbite et de glandes lacrymales accessoires. Ces dernières sont localisées dans les paupières et la conjonctive (figure 7).

*Le nerf optique est un nerf qui naît au niveau de la papille de la rétine, traverse l'orbite par un trajet oblique en arrière et en dedans, puis passe par le foramen optique pour se terminer au niveau du chiasma optique.

*Les muscles oculomoteurs sont au nombre de six, quatre muscles droits et deux muscles obliques permettant de mouvoir le globe oculaire dans les différents plans de l'espace.

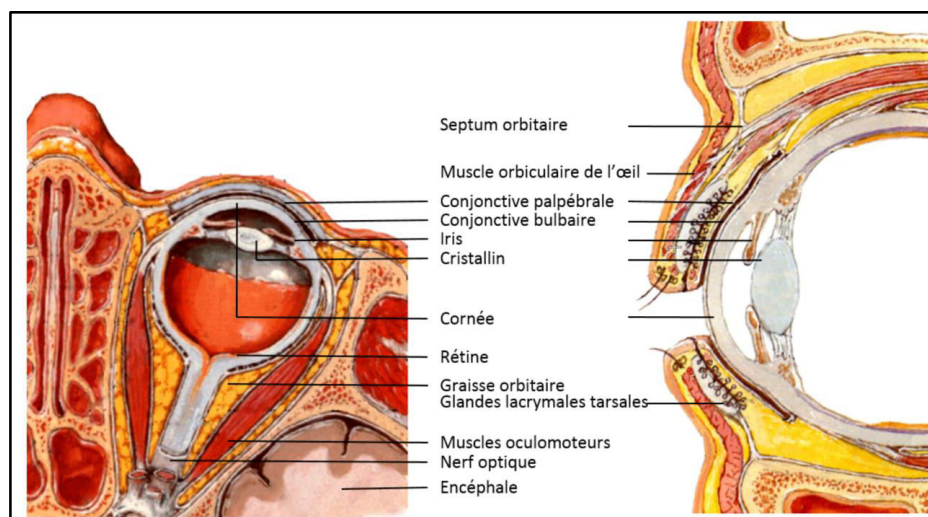


Figure 6 : Schéma de l'orbite et des paupières en coupe axiale (gauche) et sagittale (droite) issu du Netter (7).

Afin de préserver l'œil, on retrouve en avant de l'orbite l'appareil de protection du globe oculaire constitué des paupières, de la conjonctive et du film lacrymal.

*Les paupières sont des lames cutané-musculo-membraneuses permettant l'occlusion palpébrale, ainsi que l'étalement et le drainage du film lacrymal.

*La conjonctive peut être divisée en deux parties : la conjonctive bulbaire qui recouvre la partie antérieure du globe oculaire et la conjonctive palpébrale ou tarsale qui tapisse la face interne des paupières. Ces deux parties se réfléchissent au niveau des culs-de-sac et lorsque les paupières sont occluses, elles forment une cavité virtuelle appelée cavité conjonctivale.

*L'appareil lacrymal est constitué à la fois d'une glande lacrymale principale de localisation intra-orbitaire, mais également des glandes lacrymales accessoires. Ces dernières sont localisées dans les paupières et la conjonctive. Le biofilm lacrymal protecteur est la résultante d'une couche aqueuse sécrétée par la glande lacrymale principale et de deux glandes accessoires (Krause et Wolfring), d'une couche mucineuse et hydrophile fabriquée par les cellules en panier localisées dans la conjonctive, et d'une couche lipidique hydrophobe qui retarde l'évaporation. Le film lacrymal est évacué par les voies lacrymales qui communiquent avec les fosses nasales via le canal lacrymo-nasal au niveau de l'angle interne de l'orbite (figure 7).

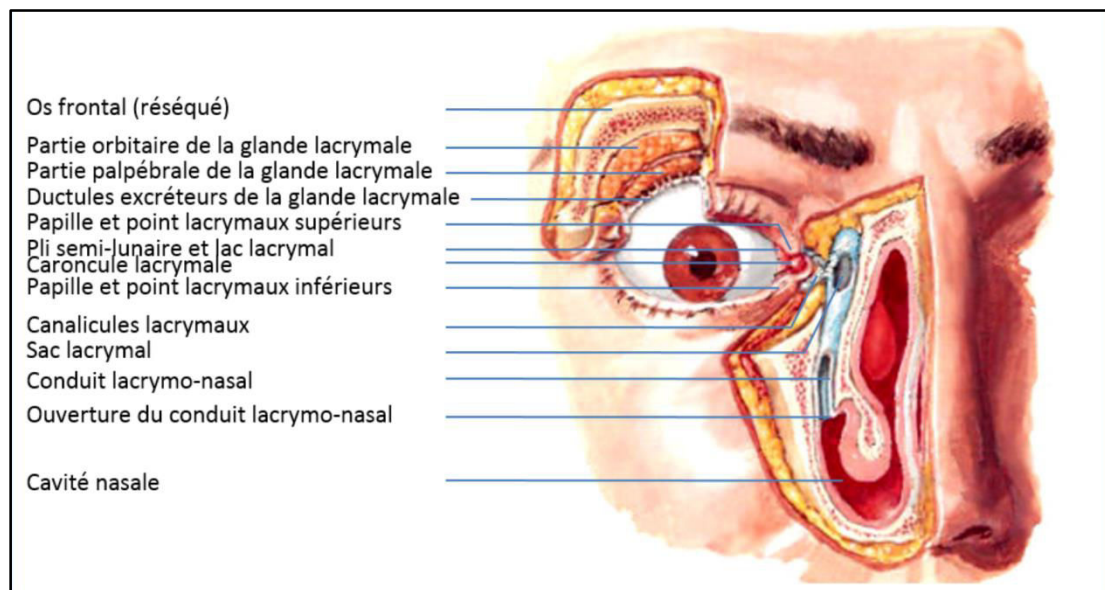


Figure 7 : Anatomie du système lacrymal issue du Netter (7).

L'orbite constitue donc une région anatomique particulière. Elle contient les organes sensoriels de la vision. Elle est formée de deux structures pyramidales contiguës dans lesquelles siège un ensemble de structures de constitution et de propriétés différentes. Enfin, elle est située en avant et en bas de l'étage antérieur de la base du crâne (8,9).

2.1.3 Epidémiologie

Le lymphome des annexes oculaires représente approximativement 1 à 2% des lymphomes malins non-Hodgkiniens et 8% des lymphomes extra-ganglionnaires. Aux Etats-Unis, son incidence a été en augmentation constante de 1975 à 2001, avec une hausse annuelle de 6,3%. Cette augmentation ne s'explique que partiellement par la nouvelle classification des lymphomes et l'amélioration des approches diagnostiques (10).

Les lymphomes représentent les tumeurs malignes les plus fréquentes des annexes oculaires, soit plus de 55% des tumeurs orbitaires devant les carcinomes baso-cellulaires et les métastases orbitaires (10,11).

Il s'agit majoritairement de lymphomes primitifs, mais dans 10 à 32% des cas ce sont des lésions secondaires d'un lymphome étendu. Plus de 95% ont une origine cellulaire B et 80% sont de bas grade. Le lymphome de MALT est le sous-type histologique le plus fréquent des lymphomes primitifs des annexes oculaires (35 à 80%), devant les lymphomes folliculaires (20%), les lymphomes diffus à grandes cellules B (8%), et les lymphomes du manteau, les lymphomes lymphocytaires à petites cellules, et les lymphomes lymphoplasmocytaires beaucoup plus rares.

Il faut noter qu'il existe une disparité géographique avec une plus forte proportion de lymphomes de MALT des annexes oculaires (80% - 90%) au Japon et en Corée par rapport aux pays de l'ouest (10).

Cette pathologie survient généralement après 40 ans, plus fréquemment entre les 5^{ème} et 7^{ème} décennies avec un âge médian de 65 ans. Il existe une plus grande prévalence chez les femmes (rapport homme/femme : 1 pour 1,5-2). L'atteinte est volontiers unilatérale mais dans 10 à 15% des cas il existe une atteinte bilatérale. Le lymphome de MALT des annexes orbitaires est localisé dans 2/3 des cas au moment du diagnostic (stade IE) (12,13). Il est à noter qu'il peut exister une atteinte médullaire dans 2 à 20% des cas (14).

Les principaux facteurs de risques connus sont (15):

- Antécédent de maladies auto-immunes,
- Infection à *Chlamydia psittaci*,
- Infection chronique au virus de l'hépatite C (VHC).

2.1.4 Pronostic / Evolution

Les lymphomes de MALT sont des lymphomes de bas grade, ils ont une évolution naturelle indolente avec une dissémination lente. Ils sont particulièrement sensibles aux traitements locaux, comme la radiothérapie permettant ainsi d'obtenir une survie prolongée proche de 100% à 6 ans pour les lymphomes de MALT des annexes oculaires. Il paraît donc licite de proposer des traitements conservateurs, d'autant que la transformation de ces lymphomes de bas grade en lymphome de haut grade est très faible (environ 2%) (10,13,14).

Les récurrences surviennent souvent après plusieurs années. Ce sont très rarement des récurrences locales vraies en territoire irradié (majoritairement le cas lorsque l'ensemble de la cavité

orbitaire n'a pas été incluse dans le volume traité). Elles concernent généralement d'autres sites extra-ganglionnaires tels que l'orbite controlatérale ou des localisations sous-cutanées, plus rarement digestives (intestinale et gastrique), pulmonaires, l'anneau de Waldeyer ou ganglionnaires (16,17).

Il est à noter, les patients présentant une maladie localisée présentent une meilleure survie sans progression que les patients ayant une maladie disséminée mais il n'existe pour autant pas de différence en terme de survie globale (18).

2.2 Etiopathogénie

2.2.1 Histoire naturelle de la maladie

Les lymphomes de MALT se développent dans des tissus initialement dépourvus de structure immunitaire. C'est avec la persistance d'une stimulation antigénique telle qu'une maladie auto-immune ou une inflammation chronique (comme une conjonctivite chronique) que se développe et s'organise un tissu lymphoïde réactionnel (sujet encore débattu). C'est au sein de ce tissu acquis qu'il peut apparaître un lymphome de MALT par expansion monoclonale d'une cellule B mémoire post-germinative.

Les données de biologie moléculaire sont en faveur de cette hypothèse avec dans 2/3 des cas la présence d'une sélection antigénique. En effet, il existe une population clonale de cellules B dans 55% des cas (étudiée grâce à l'analyse par amplification en chaîne par polymérase (PCR) du réarrangement somatique du gène des chaînes lourdes d'Ig) et des hyper mutations somatiques dans 2/3 des cas (mutations ponctuelles au sein des gènes VH et VL suite à l'activation du lymphocyte).

De manière similaire au rôle d'*Helicobacter pylori* identifié comme un facteur induisant le développement des lymphomes de MALT au niveau gastrique (via cette stimulation antigénique chronique), la bactérie *Chlamydia psittaci* a été détectée chez près de 80% des patients atteints de lymphomes de MALT des annexes oculaires dans certaines études. Certaines données immuno-histochimiques ont identifié des cellules du système monocyte/macrophagique comme probables transporteurs de la bactérie. Cette infection systémique perdure dans le temps dans la majorité des cas (parfois même plus de 5 ans) appuyant d'avantage le possible rôle de *Chlamydia psittaci* dans l'entretien et la progression des cellules lymphomateuses. Cette persistance microbienne peut être favorisée par le mimétisme moléculaire de la bactérie. Elle permet ainsi aux antigènes dérivés du micro-organisme d'induire des réactions croisées avec les auto-antigènes de l'hôte et conduit alors à une tolérance du système immunitaire. Ces mécanismes favoriseraient le développement du lymphome de MALT. D'autres agents pathogènes fréquemment associés à des maladies oculaires chroniques semblent avoir été mis hors de cause, comme *Chlamydia trachomatis*, *herpès simplex virus* 1 et 2, *adénovirus* 8 et 19. Le virus de l'hépatite C, quant à lui, jouerait un

rôle dans le développement du lymphome de MALT avec des maladies souvent plus disséminées et plus agressives.

L'analyse génétique des lymphomes de MALT permet souvent de retrouver des translocations chromosomiques dont le type et la fréquence varient selon le site atteint. Ils confèrent ainsi des caractéristiques différentes de la maladie (12). Ce sujet sera développé plus loin.

2.2.2 Infection à *Chlamydia psittaci*

2.2.2.1 L'agent pathogène *Chlamydia psittaci*

Chlamydia psittaci est une bactérie Gram négatif intracellulaire obligatoire. Son réservoir principal est animal avec plus de 450 espèces d'oiseaux détectées à travers le monde. Cette bactérie est responsable de l'Ornithose-psittacose, une zoonose souvent symptomatique bien qu'elle soit presque toujours inapparente chez les volailles. La bactérie est essentiellement excrétée dans les fientes ou dans les sécrétions des voies aériennes supérieures. Sa survie à l'extérieur de l'hôte est de quelques jours dans les déjections d'oiseaux et d'au moins 20 à 30 jours dans la paille souillée par les fientes d'animaux infectés (19).

Cliniquement chez l'Homme, il existe quatre formes possibles (19) :

- Asymptomatique.
- Conjonctivite après quelques jours d'incubation, accompagnée de céphalées intenses.
- Forme respiratoire (Psittacose) dont la symptomatologie est similaire à celle d'une grippe. L'incubation est de 5 à 15 jours puis il y a apparition d'une fièvre élevée (39°-40°C), de frissons, de myalgies, d'une toux, d'une asthénie, et d'une pneumonie.
- Septicémie avec défaillance multiviscérale.

Par ailleurs, un taux élevé d'infections à *Chlamydia psittaci* a été retrouvé chez les chats domestiques avec des portages asymptomatiques dans des élevages de félins soulevant ainsi la possibilité que les infections chez l'Homme via les animaux domestiques soient sous diagnostiquées par rapport à celles transmises par les oiseaux. De plus, il est à noter que la moitié des patients présentant un lymphome de MALT des annexes oculaires ont rapporté des contacts étroits avec des animaux domestiques.

Les bactéries du genre *Chlamydia* sont responsables d'un large spectre de maladies humaines, avec une tendance à causer des infections persistantes, d'inhiber l'apoptose de cellules infectées et de posséder des effets complexes d'immunomodulation. Ces phénomènes peuvent jouer un rôle dans la tumorigénèse (12).

2.2.2.2 Lymphome de MALT des annexes oculaire et *Chlamydia psittaci*

De manière comparable au pouvoir pathogène d'*Helicobacter pylori* dans les lymphomes de MALT gastriques, *Chlamydia psittaci* a été identifié comme un facteur pouvant être responsable d'une stimulation antigénique chronique et favoriser le développement de lymphome de MALT des annexes orbitaires. Ainsi, dans une étude de Ferreri *et al.* le germe *Chlamydia psittaci* était recherché par PCR sur les différents tissus (sains ou non). Il existait une différence statistiquement significative en faveur d'un lien entre ce germe et le lymphome des annexes orbitaires (20). Les résultats sont présentés dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous.

Tableau 1 : Nombre de patients présentant l'ADN de *Chlamydia psittaci* sur différentes biopsies (20).

Biopsies des annexes orbitaires de lymphome malin non Hodgkinien	Biopsies des annexes orbitaires non néoplasiques	Biopsies d'adénopathies réactionnelles	
32/40 (80%)	0 /20 (0%)	3/26 (12%)	P < 0,01 P < 0,01

Tableau 2 : Recherche par PCR de *Chlamydia psittaci* dans le tissu et les cellules mononuclées sanguines de patients à la recherche d'une infection systémique (20):

Patients présentant un lymphome	Patients sains	
9/21 (43%)	0/38 (0%)	P<0,01

Toutefois, ce lien est difficilement évaluable du fait d'une grande hétérogénéité d'incidence dans le monde (21). En effet, dans une méta-analyse publiée en 2007, Husain *et al.* ont retrouvé une prévalence de l'infection à *Chlamydia psittaci* dans le lymphomes des annexes oculaires en France très faible : de l'ordre de 6% contre 78% en Corée ou 49% en Italie (22). Par ailleurs, il existe également une grande hétérogénéité au sein des études : toujours dans cette méta-analyse qui comptait 11 études, 90% des patients infectés à *Chlamydia psittaci* provenaient de 3 de ces études. Dans ces trois mêmes études, il y avait un taux de positivité de 35% contre 7% dans les 8 autres études (22).

Cependant, ces variations peuvent être expliquées par l'utilisation d'antibiotiques de large spectre (devant l'aspect clinique inflammatoire ou infectieux) ou l'implication d'autres agents pathogènes. Qui plus est, l'hétérogénéité tissulaire, les conditions expérimentales, la sensibilité de la PCR et la quantité d'ADN peuvent contribuer à cette variabilité dans les résultats. Ceci expliquerait l'étonnante régression tumorale observée dans un tiers des lymphomes de MALT présentant une sérologie *Chlamydia* négative après un traitement antibiotique par doxycycline dans l'étude de Ferreri *et al.* de 2006 (23).

Les caractéristiques clinico-pathologiques, le taux de récurrence, la survie sans progression et la survie globale ne diffèrent pas chez les patients avec ou sans infection à *Chlamydia psittaci* (10).

Dans le cas du traitement du lymphome de MALT gastrique localisé, les chances de rémission complète sont de l'ordre de 80 % pour les formes de stade IE avec un statut *Helicobacter pylori* positif (24). Ainsi, les dernières recommandations de la société nationale française de gastro-entérologie de 2016 préconisent l'éradication en première intention du germe *Helicobacter pylori* par association d'une antibiothérapie et d'inhibiteurs de la pompe à protons, quand bien même le statut de celui-ci est négatif (25). La société française d'hématologie recommande dans son référentiel de 2009 un traitement premier par antibiothérapie lorsque le lymphome de MALT est « dépendant d'un agent pathogène microbien » (26).

2.3 Anatomopathologie

2.3.1 Morphologie

Le lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale des tissus associés aux muqueuses (MALT) a été pour la première fois décrit par Isaacson et Wright en 1983 dans l'estomac (27). Il est défini par la présence de cellules lymphomateuses infiltrant la zone marginale au pourtour de follicules lymphoïdes de cellules B activés. Cette prolifération de cellules lymphomateuses forme une grande zone de confluence qui peut envahir une partie ou l'ensemble des follicules de l'aire atteinte (figure 8 A) (14,28).

Les particularités des cellules lymphomateuses B de la zone marginale sont les suivantes (figure 8 B) :

- Elles sont de petite taille ou de taille moyenne.
- Elles possèdent un noyau discrètement irrégulier avec une chromatine légèrement dispersée et des nucléoles discrets, ressemblant à des centrocytes.
- Un cytoplasme abondant, pâle, pouvant même leur donner l'apparence de monocytes lorsqu'il y a une accumulation de tâches pâles.
- A noter une différenciation plasmocytaire (IgM) présente dans environ 1/3 des cas.

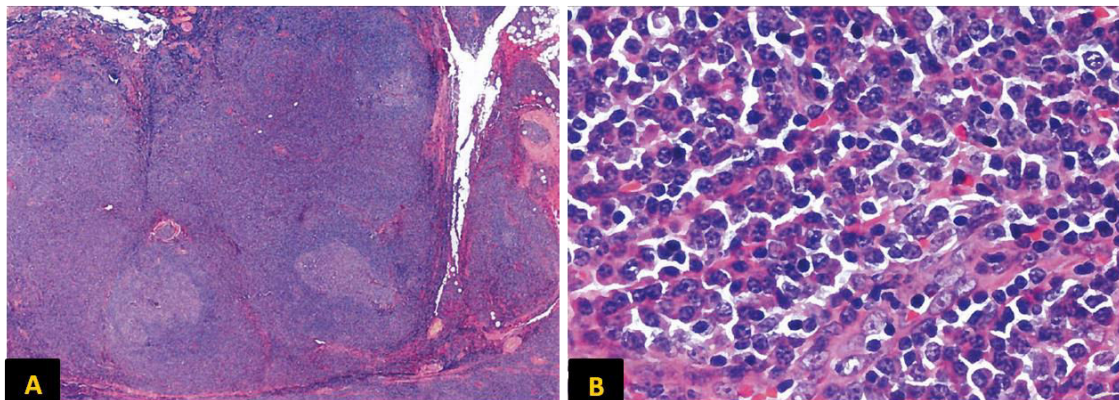


Figure 8 : Lymphome de la zone marginale de l'orbite à forte différenciation plasmocytaire (issu du bulletin de la division française de l'Académie Internationale de Pathologie (AIP) n°60 de décembre 2014 (29)). A : infiltration lymphoïde dans un tissu fibro-adipeux avec follicules réactionnels à centre germinatif. B : infiltration folliculaire par des éléments à forte différenciation plasmocytaire.

Le lymphome de MALT est par définition un lymphome essentiellement composé de petites cellules. Il peut y avoir des grandes cellules ressemblant à des centroblastes ou à des immunoblastes, mais en minorité. Lorsqu'il y a une augmentation en nombre de ces cellules avec la formation de proliférations solides ou en nappes, la tumeur doit être classée comme un lymphome diffus à grande cellules B avec la présence d'un lymphome de MALT associé, modifiant ainsi le pronostic de la maladie.

L'épithélium des glandes est souvent envahi et détruit par de discrets agrégats de cellules lymphomateuses (trois ou plusieurs cellules de la zone marginale) aboutissant à la formation de lésions épithéliales. Ces lésions épithéliales correspondent à des distorsions et/ou destructions de l'épithélium associées à des dégénérescences éosinophiles de ces cellules.

Il existe par ailleurs une hyperplasie des follicules lymphoïdes avec centre germinatif et zone marginale marqués. Parfois des cellules lymphomateuses colonisent spécifiquement les centres germinaux des follicules activés, ce qui peut conduire dans les cas extrêmes à des ressemblances avec un lymphome folliculaire.

Diagnosics histologiques différentiels :

- Processus de réaction inflammatoire.
- Lymphome folliculaire.
- Lymphome du manteau.
- Lymphome lymphocytaire à petites cellules.

2.3.2 Immunophénotypage

L'immunophénotypage est une étape indispensable dans l'élimination des diagnostics différentiels. Les cellules tumorales expriment typiquement des IgM, et moins souvent des IgA ou des IgG. On retrouve également une restriction en chaînes légères permettant ainsi de différencier un lymphome de MALT d'un infiltrat lymphoïde bénin.

Les caractéristiques immunohistochimiques cellules tumorales du lymphome de MALT (figure 9 et tableau 3) sont (14,28):

- CD20+ et CD79a+ confirmant la nature B des cellules lymphomateuses.
- CD5- et CD23- contrairement aux lymphomes lymphocytiques et aux lymphomes du manteau.
- CD10- permettant ainsi de différencier les lymphomes de MALT des lymphomes folliculaires.
- CD43 ±, CD11c ±.
- Cycline D1 négative contrairement aux cellules du lymphome du manteau.

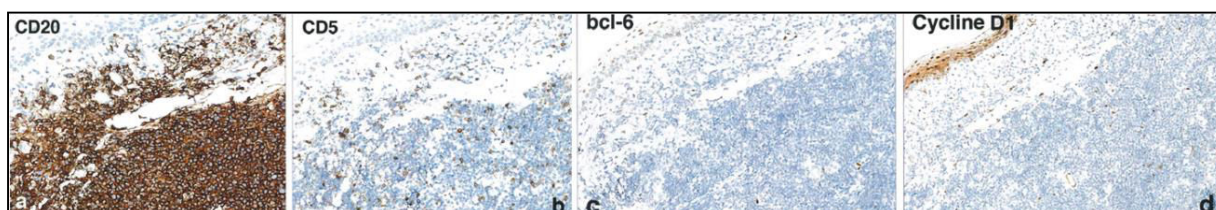


Figure 9 : Lymphome de la zone marginale de la conjonctive (IHC obj x10). Images issues du bulletin de la division française de l'AIP n°60 de décembre 2014 (29). a : expression du CD20 par les cellules tumorales. b : expression du CD5 par de petits lymphocytes T dispersés. c : expression du BCL6 par les cellules de l'épithélium conjonctival. d : expression de la cycline D1 par les cellules de l'épithélium conjonctival et des cellules endothéliales.

Tableau 3 : Lymphome B du MALT, tableau décisionnel en immunohistochimie/ diagnostics différentiels.

Lymphomes B à petites cellules	CD5	CD10	CD23	CD43	Cycline D1	BCL6	BCL2	CD79a	CD20
LLC	+	-	+	+	-	-	+	+	+
Manteau	+	-/+	-	+	+	-	+	+	+
Folliculaire	-	+/-	-/+	-	-	+	+	+	+
Zone marginale	-	-	-	-/+	-	-	+	+	+

2.3.3 Génétique (10,12,14)

On constate un réarrangement des chaînes lourdes et légères des Ig avec une hyper-mutation somatique des régions variables. La comparaison avec la tumeur initiale permet de diagnostiquer une persistance ou une récurrence de lymphome.

Les translocations chromosomiques rencontrées dans les lymphomes de MALT sont responsables d'une production de protéines chimériques (*API2-MALT1*) ou de dérégulations de la transcription par l'expression constitutive de certains gènes (*BCL10*, *MALT1*, *FOXPI*). L'ensemble de ces aberrations chromosomiques aboutit à l'activation d'un facteur transcriptionnel (le facteur NF-κB) et ainsi à la transcription de gènes contribuant à la prolifération, la survie et la transformation cellulaire lymphomateuse. Ces mutations génétiques confèrent des caractéristiques différentes, mais elles restent toutefois à explorer :

- t(11 ;18), t(1 ;14) et t(14 ;18)/IGH-MALT1 (presque exclusivement retrouvée dans le lymphome de MALT) dont les mutations aboutissent à des produits oncogéniques ayant la capacité de renforcer l'activation de la protéine NF-κB.
- Les trisomies 3 et 18, et t(14 ;18)(q32 ;q21) seraient prédicteurs de maladies multifocales.
- La trisomie 18 est d'avantage associée à une atteinte conjonctivale, chez des femmes jeunes avec un haut taux de récurrence.
- La trisomie 3 est d'avantage associée à une atteinte orbitaire (81%) que conjonctivale (12%).

Les fréquences et les types de translocations ou trisomies varient sensiblement avec le site de l'atteinte primitive (tableau 4).

Tableau 4 : Fréquence des différentes translocations ou trisomies selon le site primitif atteint. Tableau issu du livre WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (14).

Sites	t(11 ;18) (q21 ; q21)	t(14 ; 18) (q32 ;q21)	t(3 ; 14) (p14.1 ; q32)	t(1 ; 14) (p22 ; q32)	+3	+18
<i>Estomac</i>	6% - 26%	1% - 5%	0	0	11%	6%
<i>Intestin</i>	12% - 56%	0	0	0 – 13%	75%	25%
<i>Annexes oculaires / Orbite</i>	0 – 10%	0 – 25%	0 – 20%	0	38%	13%
<i>Glandes salivaires</i>	0 – 5%	0 – 16%	0	0 – 2%	55%	19%
<i>Poumon</i>	31% - 53%	6% - 10%	0	2% - 7%	20%	7%
<i>Cutané</i>	0 – 8%	0 – 14%	0 – 10%	0	20%	4%
<i>Thyroïde</i>	0 – 17%	0	0 – 50%	0	17%	0

2.4 Manifestations cliniques et bilan

2.4.1 Modalités de découverte

L'atteinte des annexes orbitaires peut être uni ou bilatérale (10 à 15% des cas) et se rencontrer au niveau de la conjonctive, de la glande lacrymale, de la paupière, ou de l'orbite avec les tissus mous rétro-bulbaires.

L'expression clinique de la maladie dépend de la localisation tumorale. Le lymphome de MALT conjonctival se présente comme une plaque saumonée responsable d'un œdème et d'une irritation conjonctivale (figure 10). Lorsqu'il s'agit de lymphome intra-orbitaire, il peut exister une exophtalmie (27%), une masse palpable plutôt ferme (19%), une diplopie (2%), un œdème orbitaire, des troubles de la mobilité oculaire et un épiphora. En cas d'atteinte de la paupière supérieure, on rencontre principalement un ptosis et un nodule de la paupière. L'atteinte de la mobilité de l'œil est le plus souvent liée à une lésion expansive qu'à une invasion directe des muscles (12).



Figure 10 : Patient présentant un lymphome de MALT conjonctival se manifestant comme une plaque saumonée.

Habituellement, le lymphome de MALT s'exprime par une progression lente ou très lente et non douloureuse d'une masse responsable d'un déplacement des structures normales. Il existe parfois des signes cliniques plus aigus de type inflammatoires.

Au moment du diagnostic, la grande majorité des lymphomes de MALT des annexes oculaires (plus de 75%) sont localisés, c'est-à-dire de stade IE (extra ganglionnaire isolé). Il existe une atteinte ganglionnaire loco-régionale dans moins de 5% des cas classant la tumeur en stade IIE. Une atteinte plus disséminée est présente dans 10 à 15% des cas (stade IVE), survenant rarement lors d'atteinte conjonctivale seule (10,12).

2.4.2 Diagnostic

Il existe généralement un long délai entre les premiers symptômes et le diagnostic du fait de l'évolution lente de la maladie. Parfois il y a un aspect clinique de conjonctivite chronique pauci-symptomatique (dans le cas d'une atteinte conjonctivale) qui peut être masqué par l'utilisation de stéroïdes topiques. Ils donnent une impression de bonne réponse et retardent ainsi le diagnostic. Le délai médian entre l'apparition des symptômes et le diagnostic est de 7 mois (avec un intervalle allant de 1 mois à 10 ans) (10).

Le diagnostic positif, comme toute pathologie oncologique, est anatomopathologique. Il repose donc sur la biopsie de la lésion, voire parfois sur une biopsie exérèse en cas de petite tumeur (11,26).

2.4.3 Bilan pré-thérapeutique

Le bilan d'extension est, comme pour la plupart des cas, à la fois clinique et paraclinique. Il permet la stadification de la maladie ainsi que l'appréciation de l'état général du patient afin de proposer une stratégie thérapeutique adaptée. Le dossier sera, comme pour tout dossier d'oncologie, discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

2.4.3.1 Clinique

Il convient de débiter par un interrogatoire du patient afin de préciser la nature des symptômes et leur date de début, leur évolution ainsi que leur variabilité dans le temps ou la réponse aux traitements entrepris ultérieurement. Il convient également de préciser ses antécédents médicaux personnels et familiaux (notamment les antécédents d'hémopathie ou de maladies auto-immunes) ainsi que son mode de vie (profession, animaux domestiques, etc...).

L'examen physique nécessite un examen ophtalmologique complet et adapté à la localisation tumorale. Il est nécessaire de rechercher une exophtalmie qui sera quantifiée à l'exophtalmométrie, une dystopie et des troubles oculomoteurs. L'examen est complété par un test de Lancaster, une évaluation de l'acuité et du champ visuel. En cas de tumeur antérieure, il est possible d'apprécier la consistance et la mobilité de la masse.

Si la tumeur est visible, il est conseillé de réaliser des photographies ou des schémas datés et signés afin de pouvoir juger de la réponse au traitement et d'évaluer son évolution future.

Enfin, on recherche des signes généraux pouvant faire évoquer une maladie plus disséminée, complété d'un examen clinique général (avec étude ganglionnaire) à la recherche d'autres localisations (souvent absent) (11).

2.4.3.2 Examens paracliniques

2.4.3.2.1 Loco-régionale

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) centrée sur les orbites est l'examen clé dans le diagnostic et l'évaluation d'un lymphome de MALT des annexes orbitaires. Le scanner apporte des renseignements complémentaires notamment sur l'érosion osseuse. Ces examens participent au diagnostic de la maladie, permettent d'en apprécier son extension, et aident ainsi à la planification du traitement.

La tumeur se présente comme une lésion bien limitée n'envahissant pas les structures environnantes mais les contournant et les refoulant. Au scanner, la lésion apparaît spontanément iso- ou discrètement hyperdense par rapport aux muscles oculomoteurs (figure 11). Elle se rehausse de manière homogène pour avoir une densité similaire à la glande lacrymale ou aux muscles oculomoteurs.

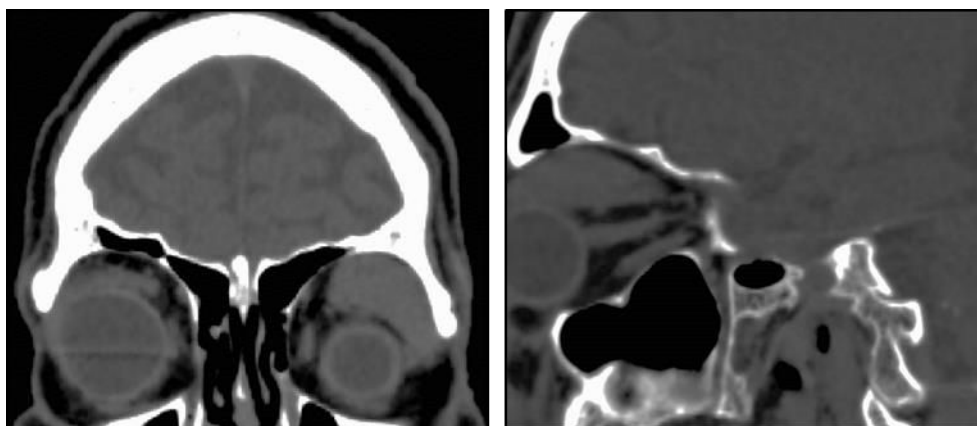


Figure 11 : Coupes axiale et sagittale d'un lymphome de MALT de l'orbite gauche.

A l'IRM, la lésion apparaît homogène sur les séquences pondérées en T1 et en T2. Elle se rehausse uniformément à l'injection de gadolinium, de manière similaire aux glandes lacrymales. Les deux séquences clés sont les séquences pondérées en T2 et de diffusion. Elles permettent de visualiser une lésion en hyper-signal sur les séquences de diffusion (contrairement aux glandes lacrymales) et ainsi de différencier les tissus sains des tissus pathologiques (figure 12). Ces séquences IRM de diffusion donnent des informations importantes pour le suivi du patient, telles que l'extinction de l'hyper-signal (11,12,30).

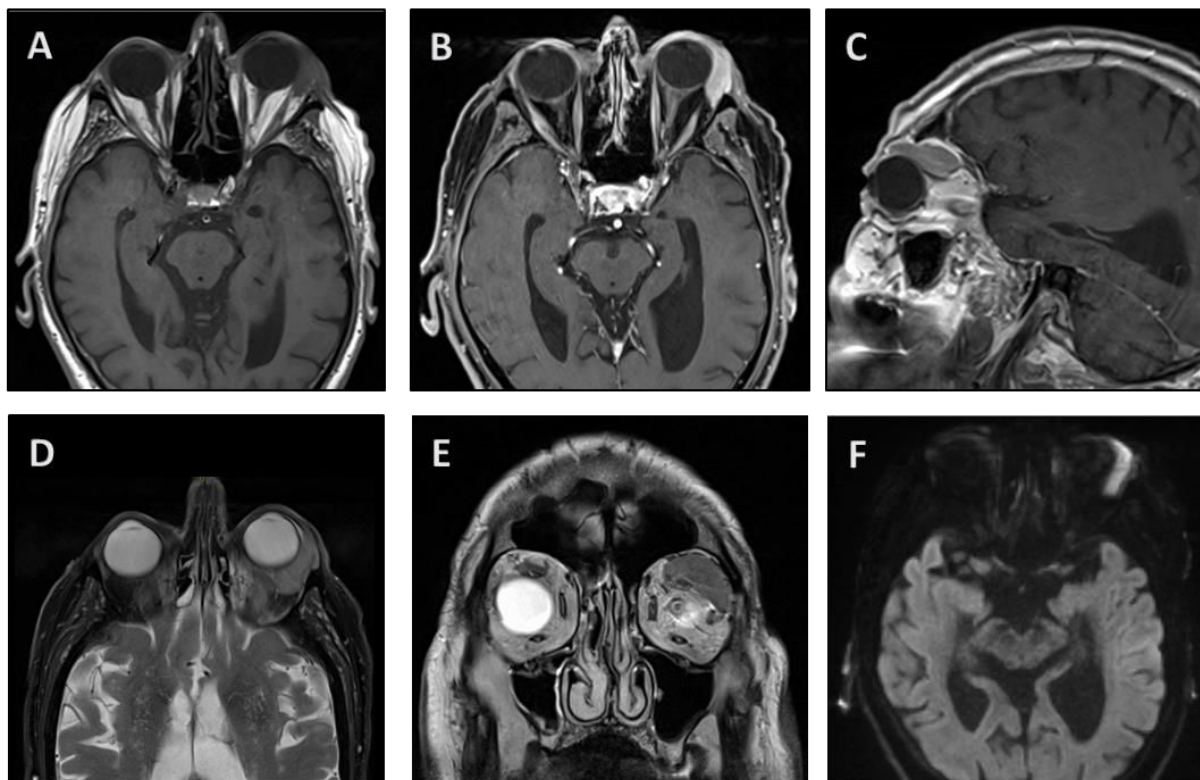


Figure 12 : Coupes IRM d'un lymphome de MALT de l'orbite gauche. A : séquence axiale T1. B : séquence axiale T1 avec injection de gadolinium. C : séquence sagittale T1 avec injection de gadolinium. D : séquence axiale T2 avec saturation de la graisse. E : séquence coronale T2. F : séquence axiale diffusion.

2.4.3.2.2 A distance

Afin d'évaluer l'extension de la maladie, la société française d'hématologie recommande en 2009 de réaliser un bilan général comprenant (26):

- Electrophorèse des protéines sériques et une immunoélectrophorèse.
- Dosage sanguin des lactates déshydrogénase (LDH) et de la β 2-microglobuline.
- Radiographie pulmonaire face et profil, et un scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- Bilan biologique standard du type numération formule sanguine, un bilan rénal et hépatique.
- Biopsie médullaire.

Il est également recommandé de réaliser des sérologies à la recherche du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et VHC. Par ailleurs, du fait du potentiel pouvoir pathogène de la bactérie *Chlamydia psittaci*, sa recherche doit idéalement s'effectuer par PCR à la fois sur les prélèvements biopsiques et sur les cellules mononuclées sanguines (26).

La place de la tomographie par émission de positrons (TEP-scanner) au 2-[18]-Fluoro-2-désoxy-D-glucose (FDG) est discutée (figures 13 et 14). Elle n'est ni utilisée en routine et ni recommandée en pratique. En effet, elle possède une faible sensibilité dans la détection des

lésions orbitaires, évaluée à 27% dans l'étude de Valenzuela *et al.* qui a inclus 5 lymphomes de MALT (31). Ceci s'explique par le fait qu'il existe une captation physiologique du traceur par les muscles extra-oculaires et les glandes lacrymales, et d'une faible fixation du FDG par les cellules tumorales. L'examen s'est toutefois montré plus performant que le scanner avec injection dans la détection des localisations à distance avec une sensibilité de 86% vs 72% dans l'étude de Sullivan *et al.* incluant aussi bien des lymphomes de bas et de haut grade (30). Dans certaines études, le TEP-scanner combiné au scanner et à l'IRM a permis de re-stadifier la maladie chez 66 à 71% des patients, modifiant ainsi leur prise en charge (30–32).

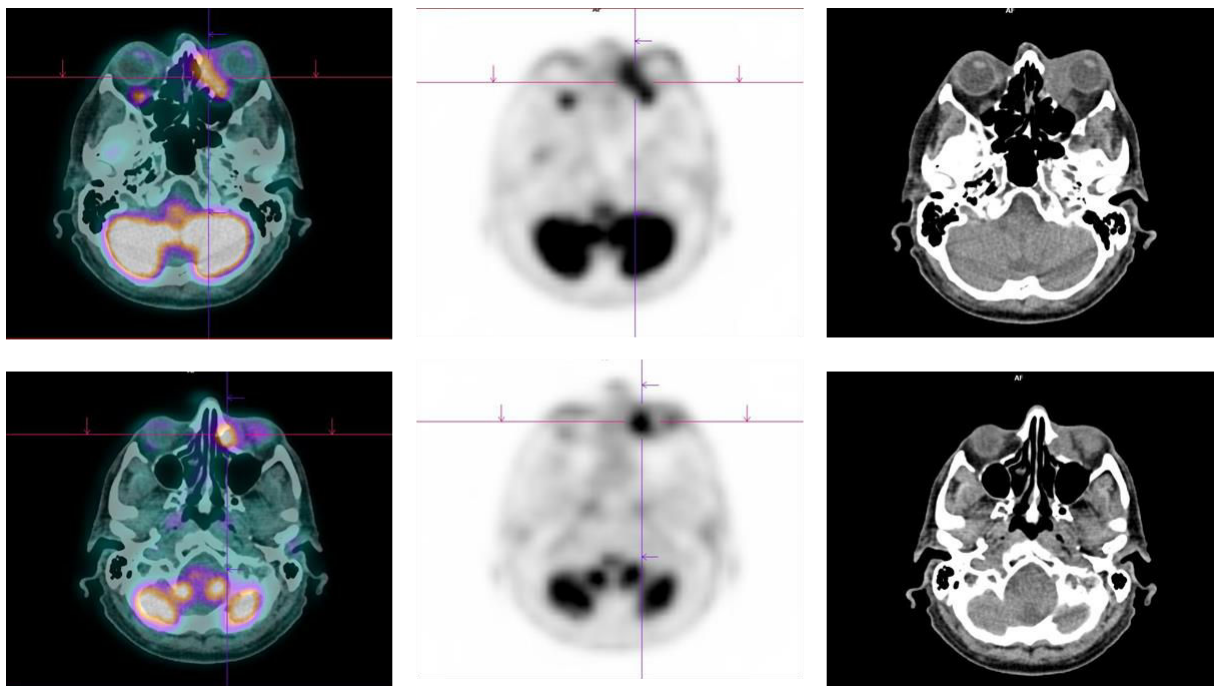


Figure 13.: Images en coupes axiales d'un lymphome de MALT de l'orbite gauche d'un même patient fixant au TEP-scanner.

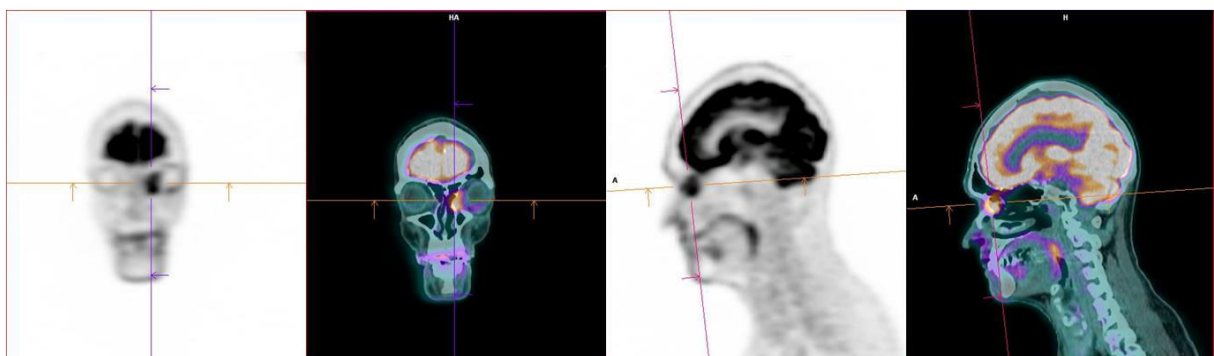


Figure 14.: Images en coupes frontales et sagittales d'un lymphome de MALT de l'orbite gauche d'un même patient fixant au TEP-scanner.

2.5 Stadification

2.5.1 Classifications

- **Classification de Ann Arbor modifiée (33) :**

Bien que la classification de Ann-Arbor (tableau 5) ait été conçue pour classer les lymphomes Hodgkiniens impliquant habituellement des ganglions lymphatiques, elle est utilisée en routine pour la stadification des lymphomes des annexes orbitaires malgré ses limites.

Tableau 5 : Classification de Ann Arbor.

Stade	Extension de la maladie
<i>Stade I</i>	Un seul territoire ganglionnaire atteint
<i>Stade II</i>	Plus de deux territoires ganglionnaires atteints mais tous situés du même côté du diaphragme
<i>Stade III</i>	Plus de deux territoires ganglionnaires atteints et situés des deux côtés du diaphragme
<i>Stade IV</i>	Atteinte médullaire et viscérale (d'origine hématogène)
Sigle	Classification clinico-biologique
<i>A</i>	Absence de signe clinique d'évolutivité
<i>B</i>	Présence d'au moins un des signes clinique d'évolutivité (fièvre, sueurs nocturnes, perte d'au moins 10% du poids au cours des 6 mois précédents).
<i>X</i>	Présence d'une masse bulky
<i>E</i>	<u>Présence d'une atteinte viscérale de contiguïté</u>

La majorité des lymphomes de MALT des annexes orbitaires sont de stade IE : atteinte unilatérale.

- **Classification TNM des lymphomes des annexes oculaires (34):**

Il existe une classification Tumeur, Ganglion, Métastase (TNM) développée par l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) en 2009 afin de surmonter les faiblesses de la classification de Ann-Arbor (tableau 6). Elle permet ainsi d'avoir une plus grande précision de l'extension tumorale et de l'atteinte ganglionnaire en prenant en compte la latéralité, la contiguïté ou non des sites dans les annexes orbitaires et l'atteinte des sites extra ganglionnaires telles que les glandes parotides ou sub-mandibulaires. Pour autant, cette classification n'est pas encore utilisée en routine.

Tableau 6 : Classification TNM des lymphomes des annexes oculaires (34).

TUMEUR PRIMAIRE (T)	
TX	Les extensions du lymphome ne sont pas spécifiées
T0	Lymphome non mis en évidence
T1	Atteinte de la conjonctive seule sans atteinte orbitaire
T1a	Atteinte de la conjonctive bulbaire seule
T1b	Conjonctive palpébrale +/- fornix +/- caroncule
T1c	Atteinte de la conjonctive bulbaire et non bulbaire
T2	Atteinte orbitaire +/- atteinte conjonctivale
T2a	Atteinte de la partie antérieure de l'orbite sans atteinte des glandes lacrymales (+/- conjonctive)
T2b	Atteinte de la partie antérieure de l'orbite avec atteinte des glandes lacrymales (+/- conjonctive)
T2c	Atteinte de l'orbite postérieure (+/- conjonctive +/- atteinte d'un muscle extra-oculaire)
T2d	Atteinte du système de drainage nasolacrymal (+/- conjonctive sans atteinte du nasopharynx)
T3	Atteinte de la paupière pré septale +/- orbitaire +/- conjonctive
T4	Lymphome des annexes orbitaires étendu aux structures adjacentes
T4a	Atteinte du nasopharynx
T4b	Atteinte osseuse (incluant le périoste)
T4c	Atteinte maxillo-faciale, ethmoïdale, ou des sinus frontaux
T4d	Extension intra-crânienne
ATTEINTE GANGLIONNAIRE (N)	
NX	Atteinte ganglionnaire non évaluée
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire
N1	Atteinte d'une aire ganglionnaire homolatérale à la lésion
N2	Atteinte d'une aire ganglionnaire controlatérale ou bilatérale
N3	Atteinte d'une aire ganglionnaire périphérique ne drainant pas les annexes oculaires
N4	Atteinte des aires ganglionnaires centrales
METASTASES A DISTANCE (M)	
MX	Atteinte métastatique non évaluée
M0	Pas de métastase mise en évidence
M1	Atteinte lymphomateuse d'autres organes au moment ou après le diagnostic
M1a	Atteinte de tissus et d'organes externes aux annexes oculaires, non contigus (glande parotide, glande sub-mandibulaire, poumon, foie, rate, rein, sein)
M1b	Atteinte de la moelle osseuse
M1c	Atteinte type M1a et M1b à la fois

2.5.2 Facteurs pronostiques

L'étude de Rath *et al.* a inclus 160 patients atteints d'un lymphome des annexes orbitaires dont 134 (86%) de stade IAE selon la classification Ann-Arbor. 140 patients ont un lymphome de bas grade dont 80% lymphomes sont de type MALT (soit 112 patients, informations obtenues après avoir contacté les auteurs).

La survie sans progression de 134 patients avec une maladie de stade IAE à 10 ans est de 65%. A l'aide de la classification TNM, il a été réalisé une cotation afin d'établir un score simple permettant de prédire le pronostic des lymphomes des annexes orbitaires (tableau 7). Ce score repose sur trois critères : maladie uni ou bilatérale, atteinte ganglionnaire locale ou atteinte métastatique à distance. Dans cette étude, les lymphomes des annexes orbitaires du groupe 1 sans atteinte ganglionnaire ni métastatique ont une meilleure survie sans progression à 10 ans ($p < 0,00001$). Par ailleurs, l'atteinte bilatérale est un facteur de mauvais pronostic avec une survie sans progression à 10 ans de 48% versus 72% ($p=0,001$) (34).

Tableau 7 : Classification pronostique en fonction de l'atteinte uni ou bilatérale, ganglionnaire ou métastatique (34).

Groupe	Score -Atteinte bilatérale = 1 -Atteinte ganglionnaire/ métastatique =1	Stades TNM	Survie à 10 ans sans progression
Groupe 1	0	Atteinte unilatérale sans atteinte ganglionnaire ni métastatique (quel que soit le T)	75%
Groupe 2	1	Atteinte bilatérale OU unilatérale associé à une atteinte ganglionnaire / métastatique	50%
Groupe 3	2	Atteinte bilatérale avec atteinte ganglionnaire / métastatique	0%

Il existe d'autres facteurs de mauvais pronostic comme un taux élevé de LDH et l'atteinte de sites non-conjonctivaux (35,36).

3 ETAT DES LIEUX EN ONCO-RADIOThERAPIE ET TRAITEMENTS

3.1 Radiothérapie

3.1.1 Notions de radiobiologie et définitions (37,38)

3.1.1.1 Radiosensibilité, données classiques

En 1968, Casarett a suggéré de classer la radiosensibilité de cellules de mammifères en quatre grands groupes sur la base d'observations histologiques (39). Cette classification (tableau 8) reste encore d'actualité aujourd'hui.

Tableau 8 : Classification de la radiosensibilité cellulaire chez les mammifères selon Casarett. Tableau issu de l'article Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy (39).

Type cellulaire	Propriétés	Exemples	Radiosensibilité
<u>Type I</u> Cellules quiescentes inter-mitotiques	-Division régulière -Non différenciées	Erythroblastes Cellules des cryptes intestinales Cellules germinales de l'épiderme	 HAUTE
<u>Type II</u> Cellules différenciées inter-mitotiques	-Division régulière -Début de différenciation entre les divisions cellulaires	Myélocytes	
<u>Type intermédiaire</u>		Cellules du tissu conjonctif	
<u>Type III</u> Cellules réversibles post-mitotiques	-Pas de division régulière -Degré de différenciation variable	Hépatocytes	
<u>Type IV</u> Cellules fixes post-mitotiques	-Pas de division -Hautement différenciées	Neurones Cellules musculaires	
			BASSE

La radiosensibilité cellulaire dépend donc du degré de différenciation et de la fréquence de division des cellules : plus les cellules sont indifférenciées et présentent des cycles cellulaires rapides, plus elles sont radiosensibles et moins les doses nécessaires pour engendrer la mort cellulaire sont élevées.

Mais il existe une exception à cette règle, avec un type cellulaire défiant toutes les règles de cette classification de radiosensibilité cellulaire : les petits lymphocytes. En effet, bien que bien différenciées, ces cellules apparaissent d'une extrême radiosensibilité. Elles disparaissent de la circulation sanguine après de faibles doses de radiation via un processus de mort cellulaire par apoptose radio-induite.

3.1.1.2 Effets des radiations

La principale cible des rayonnements ionisants est le noyau, plus particulièrement l'acide désoxyribonucléique (ADN) et à moindre mesure la membrane cellulaire. Les lésions créées peuvent être des dommages affectant les bases, des cassures simple brin et des cassures double brin (classées par ordre de complexité croissante et par ordre de fréquence décroissante). Plus les lésions sont complexes, plus elles sont difficiles à réparer par la cellule. Ces défauts de réparation conduisent à la formation d'aberrations chromosomiques dont les plus létales sont la formation d'anneaux centriques, de ponts anaphasiques et de chromosomes dicentriques qui se produisent lors d'échanges chromosomiques asymétriques (figure 15). Lorsque les dommages sont trop importants pour la cellule, elle entre alors dans un processus de mort.

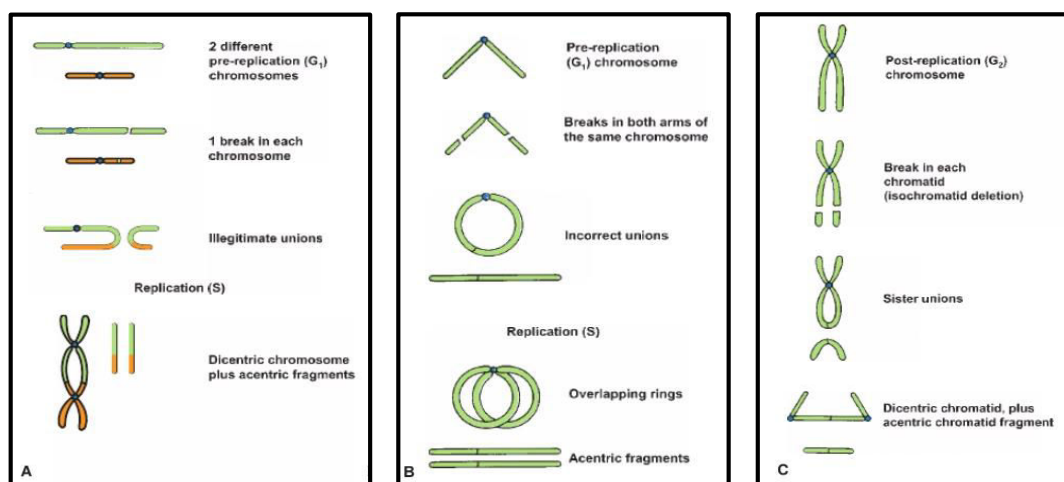


Figure 15 : Issue du livre *Radiobiology for the radiologist* (37). Formation des aberrations chromosomiques radio-induites. **A** : chromosome dicentrique. **B** : Anneaux centriques. **C** : Pont anaphasique.

3.1.1.3 Effets cellulaires des radiations

Afin d'évaluer la radiosensibilité des tissus *in vitro*, il est réalisé des courbes de survie cellulaire. Elles reflètent la perte de la capacité de se diviser du type cellulaire étudié en fonction de la dose. Le modèle linéaire quadratique est le modèle le plus représentatif de mort cellulaire radio-induite. Il présente deux paramètres ajustables, α et β . La première partie de la courbe de survie cellulaire est linéaire et déterminée par la composante α , correspondant à la probabilité d'interaction entre deux lésions chromosomiques adjacentes provoquées par une seule et même particule ionisante. La seconde partie de la courbe présente une forme quadratique et correspond à la probabilité d'interaction entre deux cassures chromosomiques adjacentes causées par deux particules ionisantes différentes (figure 16). Ce dernier phénomène survient pour de plus fortes doses. L'expression des courbes de survie cellulaire selon le modèle linéaire quadratique est la suivante :

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

Formule du modèle linéaire quadratique, S étant la fraction cellulaire survivante, à la dose D , avec α et β les deux constantes.

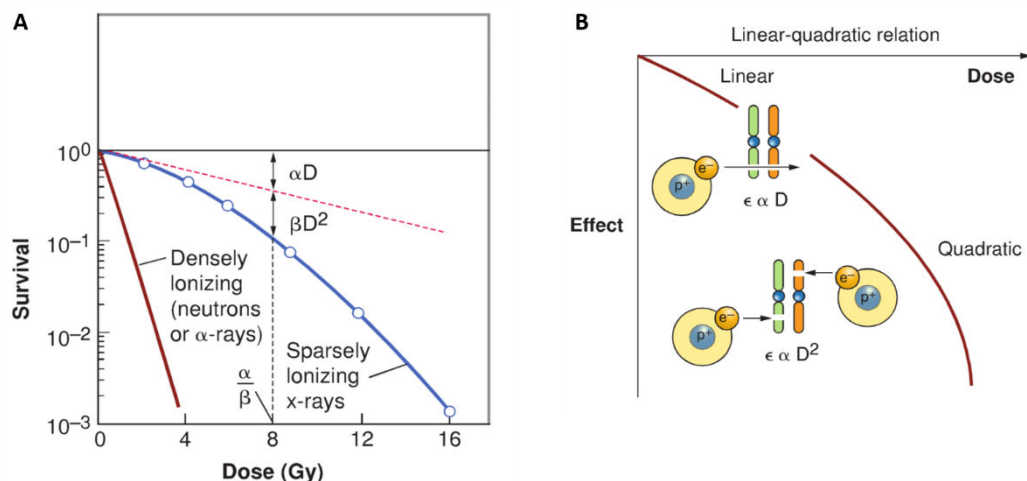


Figure 16 : Courbes de survie cellulaire issues du livre *Radiobiology for the radiologist* (37). **A :** Courbe de survie après irradiation de cellules de mammifères avec en ordonnée la survie cellulaire en échelle logarithmique et en abscisse la dose en grays (Gy). Elle peut être décrite uniquement par la pente de la courbe. Pour les rayons X et γ , elle répond à un modèle linéaire quadratique avec deux composants de la mort cellulaire : α et β . La première partie est linéaire et proportionnelle à la dose D (αD) puis la seconde répond à la partie quadratique et est proportionnelle au carré de la dose (βD^2). La dose à laquelle les composants linéaire et quadratique sont égaux correspond au ratio α/β .

B : Relation entre la courbe de survie cellulaire et la création d'aberrations chromosomiques. Partie linéaire : aux faibles doses d'irradiation, les deux cassures chromosomiques sont le fruit d'un seul électron créé par l'absorption du rayonnement ionisant. La probabilité d'interaction entre les deux cassures est proportionnelle à la dose. Partie quadratique : aux fortes doses, les deux cassures chromosomiques sont le fruit de deux électrons différents. La probabilité d'interaction des deux chromosomes est proportionnelle au carré de la dose. La courbe de survie cellulaire s'incurve si le composant quadratique domine.

3.1.1.4 Morts cellulaires radio-induites

Il existe essentiellement quatre types de morts cellulaires radio-induites, trois programmées (apoptose, sénescence, autophagie) et une non programmée (mort mitotique). Les deux principales morts cellulaires radio-induites sont la mort mitotique et la mort apoptotique.

La mort mitotique est la mort cellulaire radio-induite de loin la plus fréquente, parfois le seul mode de mort cellulaire dans certains cas. Elle est non programmée : la cellule meurt au moment de la première ou au bout de quelques divisions après irradiation, lorsque les dommages de l'ADN non réparés sont trop importants. Il existe une corrélation étroite (en un pour un) entre la mort cellulaire mitotique et certaines aberrations chromosomiques létales d'emblée.

L'apoptose vient du grec qui signifie « tomber de » comme les feuilles d'un arbre. C'est un phénomène physiologique qui participe à l'homéostasie cellulaire notamment lors de l'embryogénèse. Il s'agit d'un processus stéréotypé caractérisé par une condensation de la chromatine, d'une fragmentation de l'ADN, et de la formation de corps apoptotiques. C'est une mort cellulaire programmée, indépendante du taux d'aberrations chromosomiques formées. Elle n'est observée que pour quelques types cellulaires après irradiation, notamment

hématopoïétiques et lymphoïdes. Les mécanismes aboutissant à la mort apoptotique ne sont pas encore clairement identifiés.

La plupart des types cellulaires présentent à la fois une part de mort cellulaire mitotique et une part de mort cellulaire apoptotique. Leur proportion dépend du type cellulaire et de sa radiosensibilité. Il a été constaté une étroite corrélation entre la radiosensibilité cellulaire et le taux d'apoptose : plus un type cellulaire est radio-résistant, moins il présente de mort par apoptose ; plus il est radiosensible, plus le taux d'apoptose est important avec une survie cellulaire correspondant à une fonction exponentielle dépendant de la dose (figure 17).

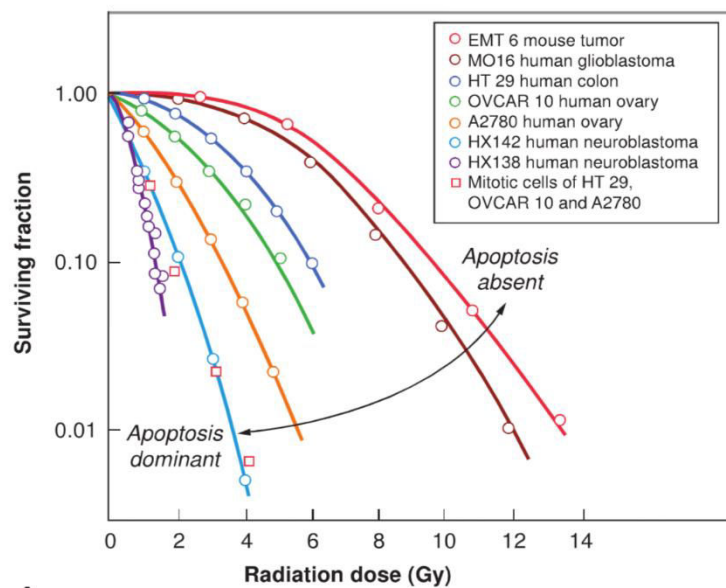


Figure 17 : Courbes de survie montrant la corrélation entre la radiosensibilité cellulaire et le taux d'apoptose pour différents types cellulaires humains et de rongeurs ayant des radiosensibilités différentes. Figure issue du livre Radiobiology for the radiologist (37).

La formule du modèle linéaire quadratique peut alors être décrite de cette manière :

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

$$S = e^{-(\alpha_M + \alpha_A)D - \beta_M D^2}$$

Formule du modèle linéaire quadratique détaillée : S est la fraction survivante à la dose D, α_M et α_A décrivent la contribution des morts cellulaires apoptotiques et mitotiques de la partie linéaire en fonction de la dose, et β_M décrit la contribution de la mort mitotique variant avec le carré de la dose.

En plus de ces deux principales morts cellulaires radio-induites, les cellules exposées à des radiations ionisantes peuvent mourir par autophagie ou entrer en sénescence.

L'autophagie est une mort cellulaire programmée caractérisée par un processus d'autodigestion cellulaire avec la formation d'autophagosomes fusionnant avec des lysosomes pour former des phagolysosomes. Il s'agit d'un phénomène physiologique qui comme dans l'apoptose, participe au maintien de l'homéostasie cellulaire et survient également lorsque les cellules sont soumises

à un stress. Ce type de mort cellulaire peut être prédominant lorsqu'il existe une résistance à la mort par apoptose.

La sénescence est également une mort cellulaire programmée survenant lorsqu'il existe un raccourcissement des télomères, l'activation d'oncogène, ou de dommages à l'ADN. L'induction de la sénescence aboutit à un arrêt irréversible du cycle cellulaire par réduction au silence des gènes qui y sont impliqués. La cellule entrée en sénescence est métaboliquement active mais incapable de se diviser.

3.1.1.5 Les lymphocytes, une exception

Les lymphocytes sont extrêmement radiosensibles, ils défont les lois de la radiosensibilité établies plus haut. Contrairement à la mort mitotique survenant à distance d'une exposition aux radiations (on parle de mort retardée), les cellules lymphocytaires mourant par apoptose, disparaissent bien plus précocement (en 3 à 6 heures après l'exposition) et ce pour de plus faibles doses de radiation. C'est le type cellulaire qui décroît le plus rapidement après une irradiation (figure 18 et tableau 9). Cliniquement, cela se manifeste par une réduction et une atrophie rapide des organes principalement constitués de lymphocytes (en un à quelques jours).

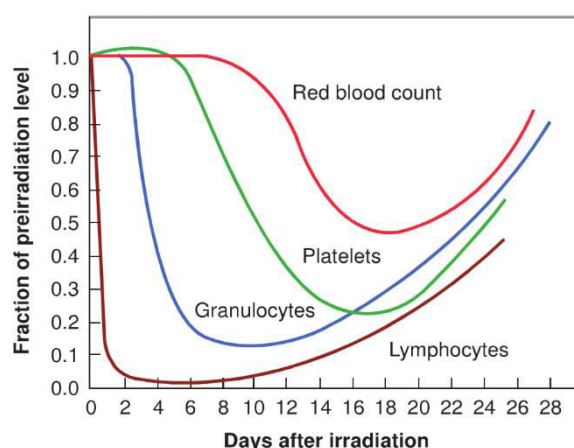


Figure 18 : Evolution du taux des principaux éléments sanguins après une « dose intermédiaire » d'irradiation corporelle totale. Les courbes sont purement illustratives, la définition du nadir correspond à la combinaison entre la radiosensibilité des cellules souches et la durée de vie des cellules fonctionnelles. Figure issue du livre Radiobiology for the radiologist (37).

Tableau 9 : Baisse du taux de lymphocytes survenant rapidement après irradiation corporelle totale accidentelle (entre le 3^e et 6^e jour), fonction de la dose en Grays (Gy). Tableau issu du livre Radiobiology for the radiologist (37).

Dose en Grays (Gy)	1-2 Gy	2-4 Gy	4-6 Gy	6-8 Gy	>10 Gy
Taux de lymphocytes en G/L	0,8 – 1,5	0,5 – 0,8	0,3 – 0,5	0,1 – 0,3	0,0 – 0,1

Bien que les lymphocytes répondent à une mort apoptotique, les rayonnements ionisants entraînent comme pour toute cellule la création d'aberrations chromosomiques au sein de leur noyau (figure 19). Les mécanismes aboutissant à cette mort ne sont pas encore connus mais les

petits lymphocytes présentant une mort apoptotique ne présentent pas de composante quadratique dans leur courbe de survie cellulaire. En effet, si on reprend la formule du modèle linéaire quadratique, on obtient $S = e^{-\alpha_A D}$.

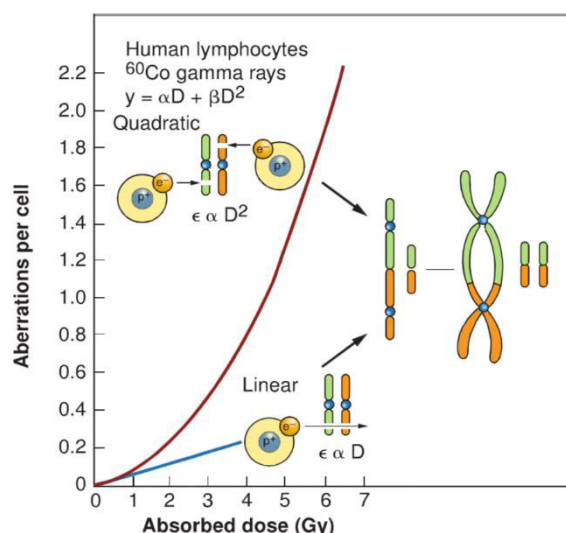


Figure 19 : La fréquence des aberrations chromosomiques est fonction de la dose en Grays (Gy) et répond au modèle linéaire quadratique. Figure issue du livre *Radiobiology for the radiologist* (37).

Les petits lymphocytes sont des cellules très différenciées, possédant une longue durée de vie et ne se divisant qu’occasionnellement, notamment lorsqu’elles sont soumises à une stimulation antigénique. Elles font partie des cellules de mammifères les plus radiosensibles. Seulement, il existe une modification de la radiosensibilité lymphocytaire, se rapprochant des « règles de radiosensibilité classiques », lorsque survient une stimulation antigénique avec la formation de lymphocytes de plus grande taille.

Il existe donc plusieurs populations lymphocytaires possédant des propriétés radiobiologiques différentes : les petits lymphocytes, cellules très différenciées sans division régulière, extrêmement radiosensibles, présentant un processus de mort par apoptose, et des lymphocytes de plus grande taille se formant par stimulation antigénique, moins radiosensibles. Afin d’apprécier et de comparer la radiosensibilité de différents types cellulaires dans des conditions *in vitro*, il a été créé deux paramètres : la dose létale moyenne ($\bar{D}$) correspondant à la dose moyenne pour tuer une cellule, et la fraction cellulaire survivante à la dose de 2 Grays (S2). Dans deux études publiées en 1985 et 1996 par Fertil, Deschavanne *et al.*, différentes valeurs étaient retrouvées pour différents tissus lymphoïdes ou tumeurs lymphoïdes B (tableau 10) (40,41).

Tableau 10 : Dose létale moyenne et fraction cellulaire survivante après une irradiation de différents types cellulaires *in vitro* à la dose de 2 Grays (Gy).

Type cellulaire	$\bar{D}$ (Gy)	S2
Lymphome de Burkitt (41)	1.38	0.24
Lymphome lymphocytaire et histiocytique (40)	1.77	0.34
Lymphocytes (41)	1.95	0.43
Cellules lymphoïdes (41)	2.12	0.45
Cellules B lymphoblastoïdes (41)	2.46	0.49

Les lymphomes de MALT correspondent par définition à des tumeurs composées de petits lymphocytes. Il s'agit de tumeurs très radiosensibles. Par conséquent, il existe une potentielle radio-curabilité avec l'administration de faibles doses de radiothérapie et donc moins d'effets secondaires. Toutefois, ces tumeurs peuvent être composites, avec présence de différents types de cellules lymphoïdes et donc entraîner des réponses différentes aux doses classiques de radiothérapie.

3.1.2 Plan de traitement en radiothérapie

3.1.2.1 Doses : de 40 à 30 Grays

La dose de référence pour le traitement des lymphomes a longtemps été 40 Grays (Gy). Seulement, quelques études recommandent la réalisation de plus faibles doses de radiothérapie dans le traitement des lymphomes de bas grade.

L'étude rétrospective de Kamath *et al.* en 1999, réalisée sur 30 ans (de Janvier 1965 à Février 1995) porte sur 285 lymphomes non Hodgkiniens de stade I-II, dont 72 lymphomes de bas grade. Le suivi médian a été de 8,5 ans et il n'a pas été constaté de récurrence dans les champs d'irradiation pour les patients traités à des doses supérieures à 30Gy pour ces lymphomes de bas grade. Il a alors été recommandé de réaliser une dose de 30Gy pour la plupart des lymphomes de bas grade. Au sein de cette même étude, il y a eu 12 lymphomes de bas grade de l'orbite dont 10 ayant reçu des doses inférieures à 30Gy, tous sans récurrence locale. Il a donc été suggéré l'idée que des doses de l'ordre de 20 à 25Gy seraient suffisantes pour le traitement des lymphomes de bas grade de petite taille (< 6cm) de l'orbite (42).

3.1.2.2 Volumes cibles

Il n'y a pas d'unanimité dans la définition des volumes dans la littérature. Certaines équipes comme celle de Yahalom *et al.* différencient deux types de volumes bien distincts :

- Les lymphomes de localisation rétrobulbaires, des glandes lacrymales ou de la conjonctive profonde avec la nécessité d'irradier l'ensemble du cône orbitaire. Par conséquent le *Clinical Target Volume* (CTV) correspondant à l'extension microscopique de la maladie est défini comme un volume comprenant les bords osseux de l'orbite. Il peut éventuellement être étendu aux sites osseux ou extra-orbitaires suspects ou avérés d'extension. Une irradiation partielle de l'orbite expose dans ces conditions à un risque d'échec local. Pour ces atteintes plus profondes, il sera préféré une approche utilisant plusieurs faisceaux de photons X d'énergie allant de 4 à 6 méga volts (MV). Certaines techniques telles que l'utilisation de filtres en coin ont l'avantage d'épargner l'orbite controlatérale et ainsi de permettre un traitement par radiothérapie s'il venait à apparaître une seconde localisation.
- Les tumeurs limitées à la conjonctive ou à la paupière : le CTV doit inclure l'ensemble de la conjonctive jusqu'au fornix. Il n'est pas nécessaire de traiter l'ensemble de l'orbite

comme il a été précisé plus haut : l'irradiation partielle permet ainsi de réduire la morbidité du traitement, compensant alors le faible risque de récurrence. Dans cette situation, le traitement comporte habituellement un faisceau direct d'électrons (dont l'énergie dépend de la profondeur de l'atteinte) associé à un bolus. Dans ces cas, un cache oculaire en tungstène peut éventuellement être utilisé afin de protéger la cornée et le cristallin à la seule condition que la conjonctive ne soit pas protégée puisqu'elle doit être incluse en totalité dans le CTV.

Les marges du volume cible prévisionnel (PTV) à ajouter au CTV sont uniquement de 5 millimètres (mm) depuis la réalisation de masques de contention. Le but étant de prendre en compte les erreurs de positionnement et mouvements des patients, limités par ces masques.

L'irradiation peut se faire soit par radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D) ou par modulation d'intensité (RMI), avec contention par masque thermoformé et paupières fermées (17). Certains centres pratiquent pour les localisations superficielles une autre technique, appelée contactthérapie. Elle utilise des photons X de basse énergie (13).

L'équipe d'Hoskin *et al.* différencie trois volumes bien distincts et donc trois CTV différents en fonction du site atteint : la conjonctive, la glande lacrymale ou l'orbite (43).

- S'il s'agit d'une atteinte conjonctivale, comme il a été vu précédemment, le CTV doit comprendre l'ensemble de la conjonctive.
- Lorsqu'il s'agit de l'atteinte d'une glande lacrymale, Hoskin *et al.* recommandent de réaliser un CTV prenant l'ensemble de la glande lacrymale sans marge s'il n'existe pas d'extension extra-capsulaire ou de réaliser un volume tumoral macroscopique (GTV) comprenant l'ensemble de la tumeur et d'y associer des marges de 10 mm dans l'ensemble des directions de l'espace.
- Pour l'atteinte orbitaire, le CTV comprend l'ensemble de l'orbite sauf pour les tumeurs bien latéralisées qui pourraient être traitées par une irradiation partielle du volume orbitaire.

3.1.3 Effets secondaires / toxicité de la radiothérapie

3.1.3.1 Effets secondaires de la radiothérapie de l'orbite

Au sein de l'orbite, il existe des zones ou des niches de cellules pour lesquelles les conséquences d'une irradiation seront cliniquement plus importantes. Ainsi, il y a la jonction cornéo-sclérale avec la présence de cellules souches responsables du maintien de la trophicité cornéo-conjonctivale après irradiation, ou la partie périphérique du cristallin comportant une couche de cellules germinatives (44). Par ailleurs, les différents tissus constituant l'œil et ses annexes sont de nature, d'architecture et d'organisation différentes. Certains organes comme le nerf optique sont organisés en série, c'est-à-dire que l'atteinte d'une partie du nerf peut entraîner une cécité irréversible, quel que soit le volume irradié. *A contrario*, certains organes ont une organisation dite en parallèle, tels que la rétine. Dans ce cas, il existe des sous unités fonctionnelles indépendantes les unes des autres : l'organe conserve sa fonction jusqu'à un certain volume irradié. Enfin, pour d'autres organes, notamment ceux de petits volumes, il est difficile d'en définir l'architecture (45).

La principale toxicité aiguë de la radiothérapie est cutanée ou conjonctivale, de grade léger à modéré. Des complications à long terme sont observées chez 50% des patients, mais elles sont relativement mineures et accessibles à un traitement. Il s'agit par exemple d'une cataracte (dans 30-50% des cas bien que l'origine soit multifactorielle) ou d'une légère xérophtalmie (20-40% des cas).

En général, ce sont des doses de radiothérapie supérieures à 36Gy qui exposent à des toxicités ophtalmologiques plus importantes comme la rétinopathie ischémique, l'atrophie optique, l'ulcération de cornée ou le glaucome néo-vasculaire (tableau 11). Associées, ces toxicités peuvent aboutir à des séquelles fonctionnelles importantes et une perte significative de la vision. Seulement, dans le cadre du traitement du lymphome de MALT des annexes orbitaires, nous sommes en deçà de la dose de 36Gy. Enfin, le fait de réaliser de plus petites doses par fraction (1,5 à 1,8 Gy) pourrait réduire la toxicité de manière significative (17).

Tableau 11 : Toxicités aiguës et chroniques de la radiothérapie en fonction de la dose sur les différents éléments composant l'orbite. Tableau issu de l'article de Jeganathan et al. (46).

	AIGUS	CHRONIQUES
Paupières	-Perte des cils dès 20Gy entraînant une irritation cornéenne et conjonctivale par perte du réflexe de clignement. -Peau : radiosensibilité similaire aux autres sites. -Xérophtalmie par atteinte des glandes de Meibomius dès 24-25,5Gy.	-Doses > 50Gy : télangiectasies, atrophie cutanée, fibrose, déformation de la paupière, trichiasis, districhiasis, madarose, entropion, ectropion, qui peuvent entraîner une ulcération de la cornée. -Carcinomes squameux de la paupière sont rares et surviennent après des doses allant de 36 à 70Gy.
Conjonctive	-Doses ≥30Gy : conjonctivite aiguë ± infections bactériennes ou virales secondaires.	-Doses ≥ 30Gy : télangiectasies conjonctivales, hémorragies sous conjonctivale. -Doses > 50Gy : conjonctivite chronique, métaplasie squameuses, kératinisation conjonctivale. -Doses > 60Gy : symblepharon.
Appareil lacrymal	Sècheresse oculaire.	-Doses ≥ 50Gy : atrophie et fibrose des glandes -Doses > 57Gy : sécheresse oculaire entraînant la vascularisation et l'opacification de la cornée -Doses > 60Gy : perte permanente de sécrétion des larmes entraînant de profondes kérato-conjonctivites -Douleur, rougeur, sensation de corps étranger, flou visuel, photophobie -Ce syndrome sec peut entraîner une opacification, ulcération ou vascularisation de la cornée -Doses ≥ 65Gy sténose des canaux lacrymaux
Cornée	-Doses entre 30 et 50Gy : érosion épithéliale punctiforme. -Doses entre 40 et 50Gy : œdème de la cornée. -Doses > 60Gy : ulcérations cornéennes.	-Doses > 50Gy : décompensation cornéenne (perte de la transparence de la cornée), conjonctivalisation permanente.
Iris	Inflammation de l'iris (après des doses uniques ≥ 10Gy).	-Doses ≥ 70Gy : inflammation de l'iris Glaucome néo-vasculaire, atrophie de l'iris.
Cristallin		Cataracte (dès 0,5Gy).
Rétine		-Doses > 30-35Gy : Rétinopathie (microanévrismes, télangiectasies, exsudats durs et cotonneux, néo-vascularisation).
Nerf optique		-Doses > 50-55% : neuropathie optique

Bien que les doses administrées dans le traitement des lymphomes de MALT des annexes orbitaires soient bien inférieures aux seuils de doses responsables d'effets secondaires

invalidants et irréversibles, et qu'il est dans la majorité des cas nécessaire de prendre toute la cavité orbitaire dans le volume cible prévisionnel, nous pouvons toutefois délimiter ces organes dits à risque afin d'en connaître la dose reçue (figure 20).

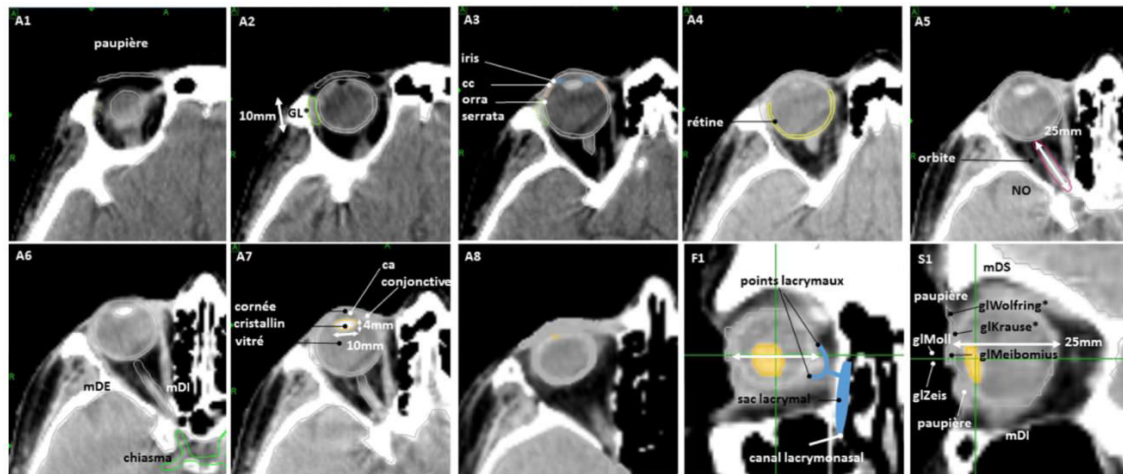


Figure 20 : Coupes axiales de scanner passant par les différents éléments de la vision avec leurs modalités de délimitation, issues de l'article de Thariat et al. (44). GL : glande lacrymale principale. cc : corps ciliaire. NO : nerf optique.

3.1.3.2 Evaluation des toxicités de la radiothérapie et échelles de gravité

Les moyens diagnostiques des complications oculaires de la radiothérapie sont difficilement accessibles dans les services de radiothérapie tels que l'ophtalmoscope, la lampe à fente, le test de Schirmer ou la réalisation de fond d'œil. Par ailleurs, les radiothérapeutes ne sont que trop peu voire pas formés à l'examen ophtalmologique des patients. Pour ces raisons, le suivi ophtalmologique nécessite une collaboration étroite des radiothérapeutes avec les ophtalmologistes afin de permettre une prise en charge adaptée et précoce des effets secondaires. Pour une meilleure communication entre les deux spécialités, il est nécessaire d'avoir une classification précise de la toxicité oculaire des traitements. Dans ce sens, la terminologie *Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 4 (CTCAE 4.03) du *National Cancer Institute* donne une classification des effets secondaires par organe et par grade (tableau 12).

La classification des effets secondaires oculaires selon la classification CTCAE 4.03, est standardisée et se réfère aux échelles d'activités instrumentales de la vie courante (IADL) et d'autonomie (ADL) comme suit (47):

Tableau 12 : Classification des effets secondaires oculaires selon la classification CTCAE 4.03.

Effets secondaires	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
FLOU VISUEL	Pas de traitement nécessaire.	Limitation des activités selon l'échelle IADL.	Limitation de l'autonomie du patient (ADL).	
CATARACTE	Asymptomatique. Diagnostic clinique.	Symptomatique. Diminution modérée de l'acuité visuelle ($\geq 20/40$).	Symptomatique. Diminution marquée de l'acuité visuelle ($<20/40$ et $>20/200$). Indication d'un traitement.	Cécité ($\leq 20/200$) de l'œil atteint.
CONJONCTIVITE	Asymptomatique ou peu symptomatique. Pas de traitement.	Symptomatique et traitement topique. Limitation des activités selon l'échelle IADL.	Limitation de l'autonomie du patient (échelle ADL).	
ULCERE DE CORNEE		Symptomatique avec indication à un traitement médical. Limitation des activités selon l'échelle IADL.	Limitation de l'autonomie avec une baisse marquée de l'acuité visuelle ($<20/40$ et $>20/200$).	Perforation ou cécité ($\leq 20/200$) de l'œil atteint.
SYNDROME SEC OCULAIRE	Asymptomatique ou peu symptomatique. Bien soulagé par des lubrifiants.	Symptomatique. Traitement avec agents topiques multiples. Gêne dans les activités selon l'échelle IADL.	Limitation de l'acuité visuelle ($<20/40$) et de l'autonomie (échelle ADL).	
PARESIE D'UN MUSCLE EXTRA-OCULAIRE	Asymptomatique. Diagnostic clinique.	Symptomatique. Limitation activités selon l'échelle IADL	Limitation de l'autonomie (échelle ADL).	
DOULEUR OCULAIRE	Peu douloureux.	Douleur modérée. Limitation des activités selon l'échelle IADL.	Douleur importante. Limitation de l'autonomie (échelle ADL).	
DYSFONCTION PALPEBRALE	Asymptomatique. Absence traitement. Diagnostic clinique.	Symptomatique sans indication chirurgicale. Limitation des activités selon l'échelle IADL	Indication opératoire. Limitation de l'autonomie (échelle IADL).	
FLASH LUMINEUX	Symptomatique sans limitation.	Limitation des activités selon l'échelle IADL.	Limitation de l'autonomie (échelle ADL).	
MYODESOPSIES	Symptomatique sans limitation.	Limitation des activités selon l'échelle IADL.	Limitation de l'autonomie (échelle ADL).	
CECITE NOCTURNE	Symptomatique sans limitation.	Limitation des activités selon l'échelle IADL.	Limitation de l'autonomie (échelle ADL).	Cécité ($\leq 20/200$) de l'œil atteint.

Effets secondaires	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
GLAUCOME	Traitement par un seul agent topique, sans déficit du champ visuel.	Amputation débutante du champ visuel. Multiples traitements topiques ou PO. Limitation des activités selon échelle IADL.	Amputation marquée du champ visuel. Indication opératoire. Limitation de l'autonomie (échelle ADL).	Cécité ($\leq 20/200$) de l'œil atteint.
KERATITE		Symptomatique. Traitement indiqué. Limitation des activités selon échelle IADL.	Baisse de l'acuité visuelle ($< 20/40$ et $> 20/200$). Limitation autonomie (échelle ADL)	Perforation ou cécité ($\leq 20/200$) de l'œil atteint.
ATTEINTE NERF OPTIQUE	Asymptomatique. Diagnostic clinique.	Diminution modérée de l'acuité visuelle ($\geq 20/40$).	Diminution marquée de l'acuité visuelle ($< 20/40$ et $> 20/200$).	Cécité ($\leq 20/200$) de l'œil atteint.
OEDEME PAPILLAIRE	Asymptomatique. Pas de diminution du champ visuel.	Symptomatique. Diminution du champ visuel avec épargne des 20 degrés centraux.	Diminution marquée de l'acuité visuelle ($< 20/40$ et $> 20/200$).	Cécité ($\leq 20/200$) de l'œil atteint.
PHOTOPHOBIE	Symptomatique sans limitation.	Limitation des activités selon l'échelle IADL.	Limitation de l'autonomie (échelle ADL).	
DECOLLEMENT DE RETINE	Asymptomatique.	Décollement de type exsudatif et acuité visuelle ($\geq 20/40$).	Décollement de type rhégmato-gène, indication opératoire. Baisse de l'acuité visuelle ($< 20/40$ et $> 20/200$).	Cécité ($\leq 20/200$) de l'œil atteint.
DECHIRURE DE LA RETINE		Traitement par laser ou pneumopexie indiqué.	Indication à une réparation chirurgicale vitro-rétinienne.	Cécité ($\leq 20/200$) de l'œil atteint.
TROUBLE DE LA VASCULARISATION RETINIENNE		Indication à un traitement topique.	Indication à un traitement intra-vitréen ou intervention chirurgicale.	
RETINOPATHIE	Asymptomatique. Diagnostic clinique.	Symptomatique. Diminution modérée de l'acuité visuelle ($\geq 20/40$). Limitation des activités selon l'échelle IADL.	Symptomatique. Diminution marquée de l'acuité visuelle ($< 20/40$ et $> 20/200$). Limitation de l'autonomie (échelle ADL).	Cécité ($\leq 20/200$) de l'œil atteint.

Effets secondaires	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
TROUBLE DE LA SCLEREUSE	Asymptomatique. Diagnostic clinique.	Symptomatique. Diminution modérée de l'acuité visuelle ($\geq 20/40$). Limitation des activités selon l'échelle IADL.	Symptomatique. Diminution marquée de l'acuité visuelle ($<20/40$ et $>20/200$). Limitation de l'autonomie (échelle ADL).	Cécité ($\leq 20/200$) de l'œil atteint.
UVEITE	Asymptomatique. Diagnostic clinique.	Uvéite antérieure. Indication à un traitement médical.	Uvéite postérieure ou pan-uvéite.	Cécité ($\leq 20/200$) de l'œil atteint.
HEMORRAGIE INTRA-VITREENNE	Asymptomatique ou peu symptomatique. Diagnostic clinique.	Limitation des activités selon l'échelle IADL.	Indication à une vitrectomie. Limitation de l'autonomie (échelle ADL).	Cécité ($\leq 20/200$) de l'œil atteint.
LARMOIEMENT OCULAIRE	Pas d'indication de traitement.	Indication d'un traitement.	Indication d'un traitement chirurgical.	
AUTRE	Asymptomatique ou peu symptomatique. Diagnostic clinique.	Modéré. Indication à un traitement minimal, local ou non invasif. Limitation des activités adaptées à l'âge selon l'échelle IADL.	Sévère ou médicalement significatif mais ne menaçant pas immédiatement la vue, entraînant une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation. Limitation de l'autonomie (échelle ADL).	Menace immédiate de la perte de la vue. Indication à un traitement en urgence. Cécité ($\leq 20/200$) de l'œil atteint.

3.2 Autres moyens thérapeutiques

3.2.1 Chirurgie et attitude « *wait and watch* »

La place de la chirurgie reste limitée à la biopsie chirurgicale, élément clé dans le diagnostic de lymphome de MALT. Parfois elle peut faire partie de la prise en charge thérapeutique lorsque les tumeurs sont de petite taille et localisées au niveau de la conjonctive ou de la glande lacrymale, puisqu'elles y sont plutôt encapsulées. Dans ce cas précis, il peut alors être réalisé une biopsie-exérèse permettant d'enlever l'ensemble de la tumeur mais le risque de récurrence locale est relativement important en l'absence de traitement complémentaire (proche de 100% dans l'étude d'Esik *et al.*) du fait de la présence de micro-infiltrations au pourtour de la tumeur (48).

Dans certains cas, une attitude dite « *wait and watch* » peut être adoptée après la biopsie ou la biopsie-exérèse notamment lorsqu'il s'agit d'une lésion de stade I afin de retarder les traitements complémentaires et donc leur morbidité associée. Il est recommandé dans ce cas de réaliser une surveillance régulière pour entreprendre un traitement, par radiothérapie par exemple, lorsqu'il y a une progression de la maladie. Le fait de sursoir le traitement n'entraînerait pas de perte de chance pour le patient par rapport à un traitement complémentaire immédiat post-biopsie par radiothérapie (10,12).

L'étude rétrospective de Tanimoto *et al.* réalisée sur 30 ans (de 1973 à 2003), mono-centrique (Tokyo) a inclus 36 patients présentant un lymphome de MALT des annexes orbitaires asymptomatiques de stade I. Il a été retrouvé un délai médian de traitement de 7,1 ans avec une proportion de patients sans traitement de 80% à 5 ans, 63% à 10 ans et 57% à 15 ans. 11 patients (31%) ont débuté un traitement devant une progression ou une récurrence de la maladie avec un délai médian de traitement de 4,8 ans. Dans cette étude, il y a eu 6 décès (17%) dont 2 (6%) pour cause de progression de la maladie lymphomateuse. Les taux de survie globale a été de 94% à 5 ans, 94% à 10 ans et 71% à 15 ans. A noter qu'il n'y a eu qu'une seule transformation tumorale en haut grade sur l'ensemble de la cohorte (49).

3.2.2 Antibiothérapie

Initialement basé sur l'expérience des lymphomes de MALT gastriques où il est constaté une régression de la maladie dans 65% des cas en éradiquant la bactérie *Helicobacter pylori*, il a été émis l'hypothèse qu'en supprimant l'agent pathogène responsable de la stimulation antigénique chronique, on puisse contrôler la maladie orbitaire. Mais contrairement à *Helicobacter pylori* dans le lymphome de MALT gastrique, le pouvoir pathogène de *Chlamydiae psittaci* est discuté puisqu'il existe une disparité géographique avec probablement une part importante de faux négatifs dans les études.

La doxycycline à la dose de 100mg deux fois par jour pendant 21 jours, a été l'antibiothérapie la plus utilisée dans les études avec un taux de réponse globale de l'ordre de 50%. Le délai médian de réponse est de l'ordre de 6 mois, mais il peut être bien plus long et aller au-delà de 36 mois. Il faut noter que cette régression tumorale sous antibiothérapie est également observée

chez des patients présentant des sérologies *Chlamydia psittaci* négatives et en cas d'échec de l'éradication de cet agent pathogène (15). En effet, l'étude de Ferreri *et al*, prospective et de phase II publiée en 2012 a inclus 34 patients présentant un lymphome de la zone marginale des annexes orbitaires de stade IE. 89% des patients sont infectés par *Chlamydia psittaci* (recherché par PCR). Les patients ont été traités par une antibiothérapie de type doxycycline 100mg, 2 fois par jour pendant 3 semaines. Le taux de réponse globale a été de 65% (IC95 = 49% à 81%) avec 11 patients présentant une maladie stable. Seuls 48% des patients ont présenté une éradication de l'agent pathogène (évaluée par PCR sur écouvillonnage conjonctival et/ou cellules mononuclées sanguines). Cette éradication de *Chlamydia psittaci* a été associée à un meilleur taux de réponse globale et une meilleure survie sans progression à 5 ans statistiquement significatifs. La survie sans progression à 5 ans a été d'environ 55% (50).

D'autres études ont testé l'efficacité de la clarithromycine après échec d'une antibiothérapie par doxycycline, à haute concentration chez des patients présentant une récurrence ou une maladie réfractaire, et chez des patients refusant d'autres traitements (51).

Tableau 13 : Exemple de différentes antibiothérapies publiée, leurs posologies et schémas d'administration. A : Efficacité du traitement par doxycycline. B : Efficacité du traitement par clarithromycine après échec d'un traitement par doxycycline. C : Efficacité du traitement par clarithromycine à forte dose devant une maladie récurrente ou réfractaire. D : Efficacité de la clarithromycine en 1^{ère} ligne de traitement.

Modalités de traitement	Nombre de patients	Types d'études	ORR
A Doxycycline 100mg x 2/j, 21jours (15)	120	2 prospectives, 4 rétrospectives, 1 case-report	48%
B Clarithromycine 500mg x 2/j, 6 mois (15)	11	Prospective	45%
C Clarithromycine 2g/j, 2 semaines /3, 4 cycles(15)	23	Prospective	52%
D Clarithromycine 500mg x 2/j, 4 semaines (52)	1	Case report	100%

3.2.3 Chimiothérapies et thérapies ciblées

3.2.3.1 Chimiothérapie

Les agents cytotoxiques les plus utilisés en monothérapie sont le chlorambucil (un agent alkylant) ou des analogues de purine (tels que la fludarabine ou cladribine). Parfois, il était utilisé des associations de chimiothérapies peu toxiques sur le plan hématologique comme le protocole PCV (prednisone, cyclophosphamide, vincristine). Ces protocoles peuvent être utilisés pour traiter aussi bien des stades disséminés que localisés (36).

En 2003, Sung *et al* ont inclus dans leur étude 23 patients présentant un lymphome B de la zone marginale localisé aux annexes orbitaires traités par PCV. Il y a eu 100% de taux de réponse (dont 76,2% de réponse complète). Après un suivi médian de 58 mois, 7 patients ont présenté une progression de leur maladie (5 récurrences locales, 1 récurrence amygdalienne et 1 récurrence ganglionnaire diffuse sous forme de lymphome B diffus à grande cellules) (53).

En 2006, Guy J. Ben Simon *et al*. ont inclus 33 patients présentant un lymphome de MALT des annexes orbitaires. 26 (79%) patients ont présenté une réponse clinique complète après 4 cycles de chimiothérapie de chlorambucil. Les 7 patients (21%) présentant une réponse partielle ont

bénéficié d'un traitement complémentaire (chirurgie, radiothérapie ou une combinaison de chimiothérapie). Avec une médiane de suivi de 32 mois, 1 patient a présenté une récurrence locale, et 3 autres ont présenté des récurrences extra-orbitaires dont une transformation maligne de haut grade (54).

3.2.3.2 Immunothérapie

Malgré leur efficacité (80% de réponse), simplicité et rapidité, les injections intra-lésionnelles d'interféron ont été abandonnées. Actuellement, la molécule la plus utilisée est le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 pour le moment administrée par voie intra-veineuse en association avec une chimiothérapie. Des études en cours sont en train d'évaluer l'efficacité du rituximab en monothérapie. Par ailleurs, deux études pilotes publiées en 2011 par les équipes de Saveno et Ferreri (incluant 3 patients présentant une atteinte conjonctivale et 4 patients porteurs d'une lésion de la partie antérieure de l'orbite) ont évalué l'efficacité et la toxicité d'injections intra-lésionnelles de rituximab. Ces études doivent être confirmées par de plus grandes études afin de confirmer cette efficacité (35,36,55,56).

3.2.3.3 Chimio-immunothérapie

Une des rares études prospective dirigée par Zucca *et al.* randomisée, de phase III, a été réalisée de janvier 2003 à octobre 2005, en Europe avec la participation de centres français. Elle a inclus 231 patients atteints de lymphomes de MALT (toutes localisations et tous stades confondus), nouvellement diagnostiqués ou ayant déjà reçu par le passé un traitement local. Il y a 17 lymphomes de MALT de l'orbite (soit 7%). Les auteurs ont comparé l'efficacité de l'utilisation du chlorambucil seul par rapport à l'association chlorambucil – rituximab (tableau 14). L'équipe a pu mettre en évidence une différence statistiquement significative en faveur de l'association des traitements en terme de survie sans événement à 5 ans (68% versus 50%, $p=0,002$) et du taux de rémission complète (78% contre 65%, $p=0,025$), mais pas pour les taux de réponse globale (90% contre 87%) et de survie sans progression (71% contre 62%, $p=0,057$). En terme de toxicité, il y a eu une majoration de neutropénies de grade 3-4 dans le bras lorsque les traitements ont été combinés (57). Un troisième bras de l'étude a été ouvert en octobre 2006 avec pour traitement du rituximab en monothérapie, les résultats ne sont pas encore disponibles.

Tableau 14 : Résumé du traitement par l'association rituximab-chlorambucil selon le protocole IELSG-19 (57).

1^{ère} phase : induction
- Chlorambucil 6mg/m²/j, voie orale pendant 42 jours consécutifs (semaines 1 à 6) - Rituximab 375mg/m², voie intraveineuse, jours 1, 8, 15 et 22 (1^{er} j des semaines 1, 2, 3, 4)
Semaines 7 et 8 : Evaluation de la réponse (semaines sans traitement)
2^{ème} phase : consolidation
- Chlorambucil 6mg/m²/j, voie orale pendant 15 jours consécutifs, tous les 28 jours, 4 cycles - Rituximab 375mg/m², voie intraveineuse, le 1^{er} jour de chaque cycle, 4 cycles

D'autres études ont testé l'efficacité de l'association du rituximab avec d'autres chimiothérapies. Un essai, dirigé par Troch *et al.*, de phase II autrichien réalisé de 2008 à 2010 a évalué l'efficacité de l'association rituximab (375mg/m² J1 en intra-veineux) et cladribine (0.1mg/kg en sous cutané J1 à J4), tous les 21 jours, avec évaluation tous les deux cycles. Les patients en réponse complète après 2 cycles ont eu un total 4 cycles de traitement, et les patients en réponse partielle ou présentant une stabilité de la maladie ont eu 6 cycles d'immuno-chimiothérapie. Sur 39 patients, tous stades confondus, 5 ont présenté une atteinte des annexes orbitaires. Le taux de réponse globale a été de 81% (58% de réponse complète, 23% de réponse partielle et 13% de maladie stable). Il y a eu plus précisément 78% de réponse globale chez les patients présentant des stades avancés (stade III-IV) et 81% de réponse globale pour les stades localisés. En termes de tolérance, 28% des patients ont présenté une leucopénie de grade III-IV. Après un suivi médian de 16.7 mois, 1 patient a présenté une récurrence. Au total, 4 patients sont décédés pour progression de la maladie, infarctus du myocarde, pneumonie et sepsis avant traitement (58).

Enfin, une étude rétrospective étudiant l'efficacité de l'association du rituximab et de la bendamustine incluant 14 patients présentant un lymphome de MALT extra-gastrique, tous stades confondus, prétraités, dont 5 avec une atteinte orbitaire, a été réalisée à Vienne par Kiesewetter *et al.* Tous les patients ont reçu du rituximab à la dose de 375mg/m² à J1 puis de la bendamustine à la dose de 70 à 90mg/m² à J2 et J3 pour 3 à 6 cycles. Au total, 10 patients (71%) ont présenté une réponse complète dont les 5 localisations orbitaires, 3 patients (21%) ont eu des réponses partielles, et un patient a présenté une progression de sa maladie puis est décédé. Après un suivi médian de 23 mois, il y a 13 patients en vie dont 1 présentant une récurrence 23 mois après la constatation de la réponse complète. Concernant la tolérance, il y a eu 8 toxicités hématologiques de grade III-IV, et une toxicité digestive et cutanée de grade III. Ces données suggèrent une efficacité du traitement associant rituximab et bendamustine (59).

3.3 Indication des différents traitements

Il existe à l'heure actuelle peu de recommandations sur la prise en charge des lymphomes de MALT de manière générale et très peu d'études prospectives. Les seules recommandations retrouvées sont celles de la société française d'hématologie de 2009. Elles positionnent la radiothérapie dans le traitement des lymphomes de MALT des annexes orbitaires lorsque ces derniers restent localisés, sans être « dépendant de pathogènes microbiens », et résistant à la chimiothérapie (26).

Seulement, le choix de la stratégie thérapeutique est principalement guidé par le site primitif atteint, sa symptomatologie (rapidité d'évolution, pronostic fonctionnel), l'extension de la maladie (stade localisé ou disséminé), et le patient lui-même (état général, antécédents). Il est également important de prendre en compte les différentes possibilités thérapeutiques en prenant soin de considérer leur toxicité potentielle (à la fois aiguë et chronique) et leur rapidité d'efficacité (en cas de lésion menaçante par exemple) puisqu'il s'agit de maladies à évolution lente et répondant bien aux traitements (12).

Comme pour chaque pathologie oncologique, la stratégie thérapeutique doit être discutée en RCP.

4 ETUDE

4.1 Objectifs de l'étude

Les lymphomes de MALT de l'orbite sont des maladies rares dont le traitement n'est pas standardisé puisqu'il n'existe pas vraiment de recommandation à l'heure actuelle. Du fait de sa proximité avec les organes nécessaires à la vision, d'une évolution lente, d'une maladie souvent localisée, et de sa grande radiosensibilité, un traitement conservateur par radiothérapie paraît tout à fait approprié.

Dans cette étude, nous partagerons notre expérience dans la prise en charge des lymphomes de MALT des annexes orbitaires à travers une cohorte de patients traités dans le service de radiothérapie du CHU de Poitiers entre 2002 et 2016. Nous rapporterons leur présentation clinique, leur caractéristiques biologiques et radiologiques, les traitements précédemment reçus, les modalités de traitement par radiothérapie, la réponse tumorale en termes de contrôle local et de survie sans récurrence, la survie globale ainsi que la tolérance à court et long terme.

4.2 Matériel et méthodes

4.2.1 Plan de l'étude et critères d'inclusion

Nous réalisons une étude monocentrique, sur le CHU de Poitiers, rétrospective du 1^{er} janvier 2002 au 31 décembre 2016.

Afin de constituer une liste exhaustive de patients, nous avons croisé à la fois les bases de données du service de radiothérapie (logiciel DIC® de 2002 à 2008 puis logiciel MOSAIQ® de 2008 à 2016 selon les système de codage CIM-10 (de l'OMS) C69, C82, C84, C85, C88 correspondant aux tumeurs de l'œil et de ses annexes, lymphomes folliculaires non Hodgkiniens, lymphomes périphériques et cutanés à cellules T, lymphomes non Hodgkiniens de types autres et non précisés, et maladies immuno-prolifératives malignes), du service d'anatomopathologie (logiciel APIX® v6 selon les codes ADICAP OEJ, OEH, OPK, OEK, OLJ, et OPJ correspondant aux organes de type œil, orbite, système lacrymal et paupières) et du département d'information médicale ou DIM (combinant les patients traités par radiothérapie et pathologie de type MALT ou lymphome sachant que le code C884 pour le lymphome de MALT a été créé fin 2010, et que les codes de lymphomes ne précisent pas leur localisation). A partir de ces trois listes, seuls les patients présentant un lymphome de bas grade localisé aux annexes orbitaires pouvant correspondre à un lymphome de type MALT et traité par radiothérapie au CHU de Poitiers ont été retenus.

Les biopsies réalisées au CHU de Poitiers ont été relues sur des coupes déparaffinées à 3 microns (µm). Le diagnostic de lymphome de MALT a été confirmé sur l'aspect morphologique grâce à une coloration trichromique à l'Hémaroxylène Eosine Safran et le profil immunohistochimique. Ce dernier a été réalisé sur une plateforme Ventana (Benchmark XT) grâce à l'utilisation d'un panel de marqueurs (CD20, CD79a, BCL2, CD5, CD10, CD23, CD43, Cycline D1, BCL6) révélés à la peroxydase (tableau 15). Pour les analyses anatomopathologiques non réalisées sur le CHU de Poitiers, seuls les comptes-rendus des examens ont été relus. Les critères d'inclusion étaient la présence d'un lymphome de type MALT localisé aux annexes orbitaires traité par radiothérapie.

Tableau 15 : Anticorps utilisés dans l'étude et fabricants.

Marqueur reconnu	Clone	Fabricant
CD20	L26	DAKO
CD5	4C7	BIOGEN
CD10	NCL-L-CD10	NOVO
CD23	SP23	VENTANA
CD43	DF-T1	DAKO
Cycline D1	SP4	NEOM
CD79a	JCB117	THERMO
BCL6	GL191E/A8	VENTANA
BCL2	124	DAKO

4.2.2 Modalités de recueil des données

4.2.2.1 Données cliniques et para cliniques

Les données cliniques (âge au diagnostic, antécédents, état général avec le statut OMS, antécédents médicaux, mode de vie, symptomatologie clinique, précédents traitements), biologiques (taux de LDH et β 2-microglobuline, sérologies *Chlamydia psittaci*, VIH et VHC), radiologiques (scanner, IRM, TEP-scanner, radiographie thoracique, échographie abdominale) et anatomopathologiques ont été recueillies en consultant les dossiers informatiques du service de radiothérapie (MOSAIQ® et DIC®) et du CHU de Poitiers (logiciel TELEMAQUE®), ainsi que les dossiers « papiers » des services de radiothérapie et d'ophtalmologie du CHU de Poitiers (archives du CHU). Pour les données manquantes, nous avons contacté les ophtalmologistes de ville de chaque patient ainsi que leur médecin traitant.

Afin de réaliser une évaluation standardisée de la toxicité ophtalmologique à long terme de la radiothérapie, nous avons contacté tous les patients encore en vie à la date du 10 juillet 2017 afin de leur proposer une évaluation clinique avec les ophtalmologistes du CHU de Poitiers à la date du 10 août 2017. Seuls les éléments nouveaux par rapport à l'état antérieur ont été considérés.

4.2.2.2 Données dosimétriques

Les données dosimétriques ont été recueillies au sein du logiciel de radiothérapie utilisé à l'époque, ISOGRAY®. Les différents volumes cibles n'ont pas été modifiés. Nous avons réalisé la délimitation de différents organes à risque (yeux, cristallins, rétines, nerfs optiques bilatéraux, encéphales en totalité, hypophyses et chiasma, lobes frontaux et temporaux homolatéraux aux lésions). La majorité de ces organes à risques ont été délimités en suivant les recommandations de la société française de radiothérapie de 2016, RECORAD (60). La limite postérieure du lobe frontal a été déterminée par le sillon central ou de Rolando, avec le signe de l'oméga visualisé sur les coupes axiales du scanner dosimétrique. Les différents plans de traitement réalisés à l'époque n'ont pas été modifiés, et les histogrammes dose-volumes ont été recalculés afin de relever la dose reçue par les différents organes délimités (figure 21).

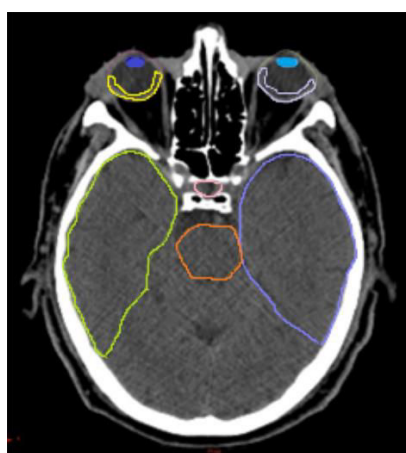


Figure 21 : Coupe axiale d'un scanner dosimétrique avec délimitation d'organes à risque (cristallins en bleu, rétine droite en jaune et rétine gauche en violet, tronc cérébral en orange et les deux lobes temporaux en vert et violet)

4.2.3 Echelles d'évaluation et analyses statistiques

Pour l'évaluation de la toxicité aiguë et chronique de la radiothérapie, nous nous sommes référés à la grille CTCAE 4.03 de classification des effets secondaires (47).

Les données de survie ont été définies à partir de la date de fin de la radiothérapie jusqu'au premier évènement : la date de décès pour la survie globale, la date de récurrence locale ou à distance pour le contrôle local et le contrôle à distance, et la date de l'ensemble de ces évènements pour la survie sans récurrence. Les patients ont été censurés à la date des dernières nouvelles. Ces données ont été calculées selon la méthode de Kaplan Meier.

Le pourcentage des volumes cérébraux, des lobes temporaux et frontaux ont été relevés pour des doses de 14, 16, 18, 20, 22 et 24Gy. Le test-t de Student a été utilisé afin de comparer ces valeurs selon que l'irradiation a été effectuée ou non selon une technique utilisant des faisceaux coplanaires. Seuls les patients ayant bénéficié d'une irradiation de l'ensemble de l'orbite à la dose totale de 30-30,6Gy ont été retenus pour cette analyse.

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel R (version 3.3.2).

4.3 Résultats

4.3.1 Population

4.3.1.1 Définition de la cohorte de patients

Parmi les trois listes de patients obtenues à partir des données des services de radiothérapie, d'anatomopathologie et du DIM, 30 patients ont été retrouvés de janvier 2002 à décembre 2008 dans la base de données du logiciel DIC®, 118 dans logiciel MOSAIQ® de 2008 à décembre 2016, 60 patients dans le logiciel APIX® v6 de janvier 2002 à décembre 2016, et 621 dossiers de patients ont été retrouvés dans la base de données Web100T® des médecins de DIM sur ces mêmes périodes. Au total, seuls 18 patients sur les 684 semblaient éligibles (figure 22).

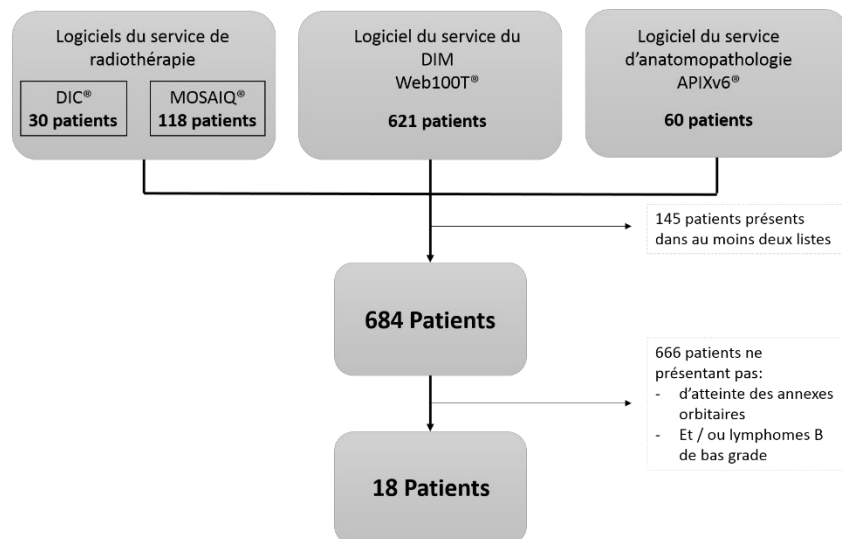


Figure 22.: Diagramme de flux de l'étude ayant permis la sélection des patients.

Le diagnostic anatomopathologique du lymphome de MALT étant un diagnostic d'élimination, nous avons été confrontés à certaines difficultés. Parmi ces patients, après relecture par les anatomopathologistes, 16 biopsies tumorales étaient classées comme MALT dont deux avaient une différenciation plasmocytaire. De plus, une patiente avait sur la biopsie une tumeur correspondant à un lymphome B à petites cellules à différenciation plasmocytaire dans un contexte de polyarthrite rhumatoïde « dont la classification précise devait tenir compte du contexte clinique ». Après discussion avec l'hématologue référente de la patiente (localisation muqueuse, absence de pic à l'électrophorèse et une biopsie ostéo-médullaire normale) et l'anatomopathologiste, cette patiente a été incluse dans notre cohorte. De même, une patiente présentait à la lecture des lames un aspect morphologique et immunohistochnimique compatible avec un lymphome de MALT mais avec présence d'une mutation de *MYD88* sur un faible contingent cellulaire pouvant faire reclasser la lésion en maladie de Waldenström. Après discussion avec l'équipe d'hématologie, considérant l'absence de spécificité de la mutation de *MYD88* et la présence de cette prolifération lymphomateuse au sein de l'orbite, et ce malgré la

présence d'un pic IgM à l'électrophorèse, nous avons conservé cette patiente au sein de notre cohorte. Par ailleurs, il n'avait pas été réalisé de biopsie ostéo-médullaire pour éliminer ou affirmer le diagnostic de maladie de Waldenström chez cette patiente.

Au total, 18 patients consécutifs, présentant un lymphome de MALT des annexes orbitaires traité par radiothérapie, du 1^{er} janvier 2002 au 31 décembre 2016, au CHU de Poitiers ont été inclus dans notre étude.

4.3.1.2 Caractéristiques de la population

Quinze patients de notre cohorte ont une maladie localisée : 13 patients ont une atteinte des annexes orbitaires unilatérale (stade IE) et pour 2 patients l'atteinte est bilatérale (stade IIE). Une patiente a aussi une atteinte de stade IIE selon cette même classification Ann Arbor sous forme d'atteinte unilatérale mais avec extension à la joue par contiguïté. Les 2 patientes ayant une maladie de stade IVE ont toutes deux une atteinte médullaire (tableau 16).

Tableau 16 : Stadification des tumeurs des patients selon la classification Ann Arbor.

Stade	Nombre de patients
IE	13 (72%)
IIE	3 (17%)
IVE	2 (11%)
Tout stade	18 (100%)

A l'aide des différents examens cliniques et comptes rendus radiologiques, nous avons pu classer les lésions selon la classification TNM (tableau 17).

Tableau 17 : Stadification des tumeurs des patients selon la classification TNM.

Stade	Nombre de localisations
T1N0M0	2 (10%)
T2aN0M0	3 (15%)
T2bN0M0	4 (20%)
T2cN0M0	7 (35%)
T3N0M0	1 (5%)
T4cN0M0	1 (5%)
T2bN0M1c	1 (5%)
T3N0M1b	1 (5%)
Tout stade	20 (100%)

L'ensemble des caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 18. L'âge médian au diagnostic est de 73.74 ans (49.4-95.2 ans). Il y a autant d'hommes que de femmes. Tous les patients de notre cohorte sont symptomatiques au diagnostic. Les principaux signes cliniques sont une exophtalmie (50%), la présence d'une masse orbitaire ou d'une tuméfaction (50%), une gêne ou une douleur (33%), une baisse de l'acuité visuelle (28%), des troubles oculomoteurs (22%), un aspect de conjonctivite (22%), un ptosis (17%), une diplopie (11%), un larmoiement (11%) et une sensation d'anesthésie de la paupière (5,5%).

Tableau 18 : Caractéristiques cliniques de la population étudiée.

Age		
	Médiane	73,74 ans
	Intervalle	49,4 à 95,2 ans
Sexe		
	Hommes	9 (50%)
	Femmes	9 (50%)
Site		
	Conjonctive	3 (17%)
	Paupière	4 (22%)
	Glande lacrymale	2 (11%)
	Orbite	9 (50%)
Latéralité		
	Droite	5 (28%)
	Gauche	11 (61%)
	Bilatéral	2 (11%)
Statut OMS		
	0	13 (72%)
	1	3 (17%)
	2	2 (11%)
Profession		
	Milieu de l'enseignement	7 (39%)
	Milieu agricole	3 (17%)
	Autre	8 (44%)
Antécédents		
	Maladie auto immune	2 (11%)
	Maladie hématologique	6 (33%)
	Maladie inflammatoire chronique	3 (17%)
	Maladie de surcharge (hémochromatose)	2 (11%)
	Aucun	6 (33%)

Au sein de notre population, 6 patients ont des antécédents hématologiques à type de maladie de Waldenström, d'anémie de Minkowski Chauffard, de purpura thrombopénique immunologique, de gammapathie monoclonale à IgM, de lymphome de la zone marginale à différenciation plasmocytaire rénal, et de lymphome malin non hodgkinien (LMNH) de pseudo lymphome ou lymphocytaire orbitaire datant de 25-30 ans. Une patiente présente une maladie auto-immune de type polyarthrite rhumatoïde et une seconde de type purpura thrombopénique immunologique. Deux patients ont une hémochromatose. Enfin, trois patients ont des antécédents d'inflammation chroniques du type entérite chronique, dermite séborrhéique du visage, d'eczéma ou de rhume des foins.

4.3.2 Bilan pré-thérapeutique

4.3.2.1 Local

Tous les patients ont bénéficié d'une consultation spécialisée avec un ophtalmologue. De plus 12 d'entre eux (67%) ont eu un scanner, 14 (78%) ont eu une IRM centrée sur les orbites. Huit patients (44%) ont eu les deux examens. Seuls 4 patients n'ont donc pas eu de bilan local par IRM, plus précis que le scanner dans la définition locale de la maladie. Ces 4 patients présentaient une maladie touchant la partie antérieure de l'orbite (paupières, glandes lacrymales).

4.3.2.2 A distance

Tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique complet.

Au niveau biologique, 16 patients ont eu un dosage du taux de LDH et 14 ont eu un dosage des β 2-microglobulines. Chez 3 patients le taux de LDH était augmenté et le taux de β 2-microglobulines était majoré chez 5 patients. Deux patients avaient ces deux paramètres augmentés. Parmi ces 2 patients, une seule avait une maladie plus étendue avec atteinte médullaire d'emblée.

12 patients ont eu une sérologie VIH, toutes négatives. Il en allait de même pour les sérologies VHC réalisées chez 13 patients. Aucune recherche de *Chlamydia Psittaci* n'a été réalisée sur les biopsies ni sur les cellules mononucléées sanguines par PCR mais 7 sérologies *Chlamydia psittaci* (39%) ont été faites, dont une seule positive. En reprenant l'interrogatoire, ce patient mentionne avoir reçu dans l'œil une déjection d'oiseau dans l'enfance alors qu'il regardait le ciel.

Quatre patients ont bénéficié d'un myélogramme (dont 1 positif) et sept patients ont eu une biopsie ostéo-médullaire (1 positive avec au préalable un myélogramme normal).

Quinze patients ont eu un bilan d'extension par scanner thoraco-abdomino-pelvien. Les 3 autres patients ont eu un bilan d'extension soit par radiographie pulmonaire, échographie pelvienne et TEP scanner soit par TEP-scanner seul soit aucun bilan d'extension. Par ailleurs, 5 patients ont bénéficié d'un TEP-scanner (dont 1 mentionnant une atteinte par contiguïté de la joue homolatérale) et 3 d'une fibroscopie œso-gastro-duodénale sans particularité.

4.3.3 Modalités de radiothérapie et séquences de traitement

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement par radiothérapie après avoir obtenu le diagnostic positif anatomopathologique définitif de lymphome de MALT des annexes orbitaires et discussion de manière collégiale en RCP.

4.3.3.1 Séquences de traitement

Les différentes séquences de traitement sont représentées dans le tableau 19. Sept patients ont été traités par radiothérapie en première intention. Sept autres patients ont eu une antibiothérapie première pendant 3 semaines pour quatre d'entre eux et de 4 mois pour le dernier patient. Dans tous les cas que nous avons pu recueillir, il s'agissait d'une cycline de type Doxycycline 200 à 300mg pour quatre patients, et Mynocine 200mg/j pour un patient. Parmi ces 7 patients, seul un individu avait une sérologie *Chlamydia psittaci* positive. Pour 3 autres patients elle était négative, et non réalisée pour les 3 derniers.

Seuls 2 patients ont eu une chimiothérapie en première intention (de type CEP ou Endoxan Etoposide oral). Une patiente traitée pour une récurrence locale en territoire irradié a elle aussi été traitée dans un premier temps par chimiothérapie (CEP puis R-CEP au moment de la première récurrence en 2005, puis Rituximab seul à la seconde récurrence en 2009) avant une nouvelle irradiation en mars 2010. A noter qu'un patient a bénéficié d'une surveillance seule après biopsie –exérèse totale (attitude de type « *Wait and watch* »).

Tableau 19 : Séquences des traitements réalisées chez les patients.

Traitement initial	Nombre	%
Radiothérapie seule d'emblée	7	39%
Antibiothérapie puis radiothérapie	7	39%
- Doxycycline 200mg/j pendant 3 semaines	2	
- Doxycycline 200mg/j pendant 4 mois	1	
- Doxycycline 300mg/j pendant 3 semaines	1	
- Mynocine 200mg/j pendant 3 semaines	1	
- Inconnu	2	
Chimiothérapie puis radiothérapie	3	17%
- CEP	1	
- CEP puis R-CEP puis Rituximab	1	
- Endoxan Etoposide oral	1	
Surveillance puis radiothérapie	1	5%

Le délai médian entre le diagnostic de la maladie ou de la récurrence et le début de la radiothérapie est de 3,42 mois (0,8 à 61,43 mois).

4.3.3.2 Définition des volumes de traitement par radiothérapie

Tous les patients ont eu au préalable un scanner de simulation dosimétrique avec la réalisation d'un masque d'immobilisation individuel thermoformé afin de réaliser la préparation du traitement (figure 23).

Parmi les 18 patients, une seule patiente a bénéficié d'une irradiation partielle de l'orbite dans un contexte de récurrence en territoire irradié (antécédent d'irradiation partielle de l'orbite dix ans auparavant) et de maladie de stade IV selon le système Ann Arbor avec atteinte médullaire. Dans cette situation, le CTV correspondait à la masse tumorale visible associée à des marges manuelles.

Neuf des dix-huit patients (50%) de notre cohorte ont eu pour CTV l'ensemble de l'orbite en y incluant la paupière et les glandes lacrymales homolatérales. Pour sept patients, soit dans 39% des cas, il y était également inclus les parois osseuses. Pour une patiente le CTV a été étendu à la face antérieure de joue du fait de l'extension de la maladie par contiguïté. Les PTV ont été réalisés en effectuant une extension automatique à partir du CTV de 2,5 à 5 millimètres dans toutes les directions de l'espace.

Pour deux autres patients, les PTV ont été délinées d'emblée avec des volumes étendus à la partie antérieure du lobe frontal homolatéral pour l'un et à une partie des cavités aériennes homolatérales pour le second.

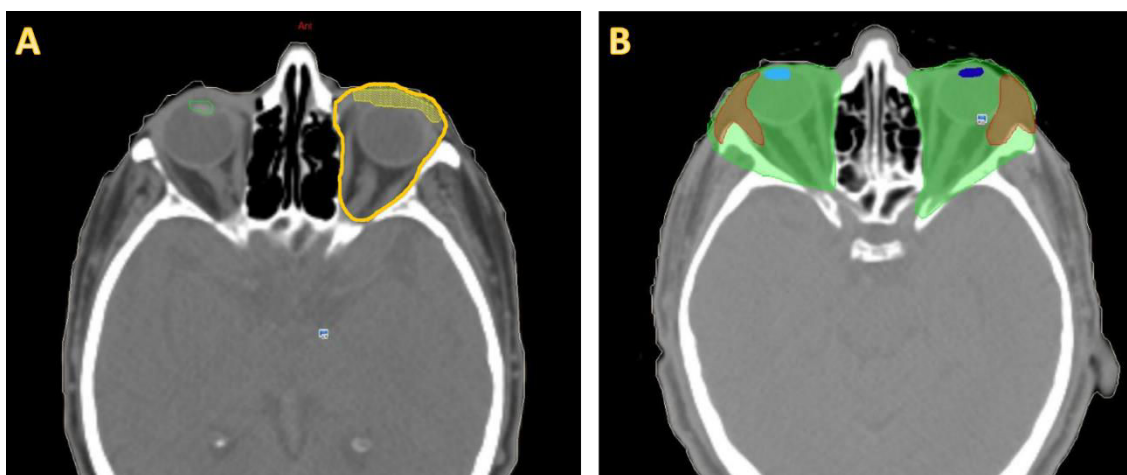


Figure 23 : Coupes axiales de scanner dosimétrique. A : en trait jaune, limites du CTV prenant l'ensemble de la cavité orbitaire droite. La zone en jaune plein correspond au GTV. B : en rouge plein, les deux masses tumorales dans chaque orbite et en vert plein les CTV englobant l'ensemble des deux orbites avec les parois osseuses. En bleu ciel et bleu foncé, les cristallins droit et gauche.

4.3.3.3 Plan de traitement de radiothérapie

4.3.3.3.1 Doses

La dose médiane est de 30 Gy, réalisée en fractionnement classique (1,8 à 2Gy par fraction), délivrée par des photons d'énergie de 6 méga volts (MV). La durée médiane du traitement est de 22 jours (5-36 jours). Seuls 4 patients ont reçu un plan de traitement différent, dont une patiente pour ré-irradiation d'une récurrence locale (elle avait déjà été traitée dix ans auparavant par irradiation partielle de l'orbite, à la dose de 30Gy selon le schéma cité précédemment). Un second patient a reçu un schéma « palliatif » dit hypofractionné (les doses par séances étant supérieures à 2Gy) de 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy devant une altération de l'état général chez un sujet âgé de plus de 95 ans, habitant à plus de 110km de Poitiers. Un seul patient a bénéficié d'une technique de protection du cristallin, avec la réalisation d'un cache personnalisé. Les différents plans de traitement sont représentés dans le tableau 20.

Tableau 20 : Répartition et description des différents plans de traitement au sein de la cohorte de patients.

Dose totale	Nombre de fractions	Dose par fraction	Energie utilisée	Nombre de patients
20 Gy	5 fractions	4 Gy par fraction	Photons 6MV	1 (5,5%)
26 Gy	13 fractions	2 Gy par fraction	Photons 6MV Electrons 25MeV	1 (5,5%)
30 Gy	15 fractions	2 Gy par fraction	Photons 6MV	14 (78%)
30,6 Gy	17 fractions	1,8 Gy par fraction	Photons 6MV	1 (5,5%)
36 Gy	18 fractions	2 Gy par fraction	Photons 6MV	1 (5,5%)

4.3.3.3.2 Techniques

Les dix-huit patients ont été traités par radiothérapie conformationnelle en trois dimensions (RC3D). Du fait d'une zone anatomique complexe, de forme pyramidale, proche de nombreux organes à risque, et dans le but de protéger l'orbite controlatérale, certaines techniques ont été utilisées. L'objectif étant d'avoir une distribution de dose homogène au sein du volume cible tout en protégeant les organes à risque de proximité. Dans un premier temps, il a été nécessaire d'utiliser un certain nombre de faisceaux avec une médiane de 4 faisceaux (2 à 7 faisceaux) par plan de traitement. Les photons utilisés sont d'énergie 6MV dans tous les cas sauf pour la patiente ré-irradiée (utilisation d'un mixte de photons d'énergie 6MV et d'électrons d'énergie 9 mégaélectronvolts ou MeV). Dans 65% des cas (13 des 20 orbites irradiées), un bolus a été mis en avant de la paupière afin de ne pas sous doser la partie antérieure de l'orbite. L'application de filtres en coin sur certains faisceaux a permis une meilleure distribution de dose avec la protection des organes adjacents. Enfin, une technique de faisceaux non coplanaires a été utilisée pour 13 patients. Cette technique signifie que tous les faisceaux du traitement ne sont pas dans le même plan, permettant ainsi d'avoir une distribution de dose plus pyramidale (figures 24, 25 et 26).

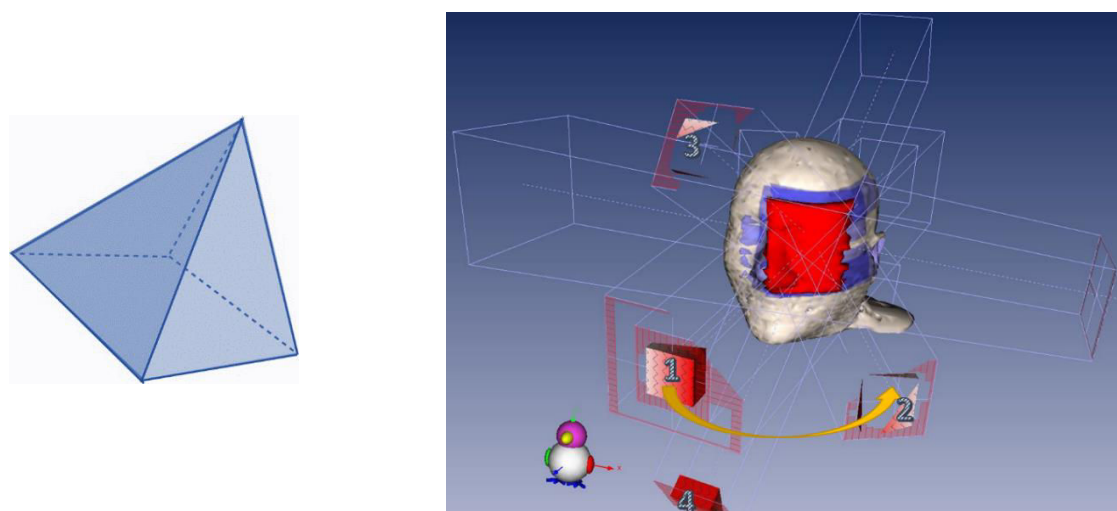


Figure 24 : Technique de radiothérapie utilisant des faisceaux non coplanaires. A gauche, représentation de la forme pyramidale souhaitée de la distribution de la dose. A droite, reproduction en trois dimensions d'un plan de traitement. Les quatre faisceaux y sont numérotés de 1 à 4. Les faisceaux 1 et 2 se situent dans le même plan axial donc ils sont dit coplanaires. Les faisceaux 3 et 4 ne sont pas dans le même plan axial que les deux précédents, ils sont donc dit non coplanaires. Les faisceaux 1, 3 et 4 se situent dans le même plan sagittal.

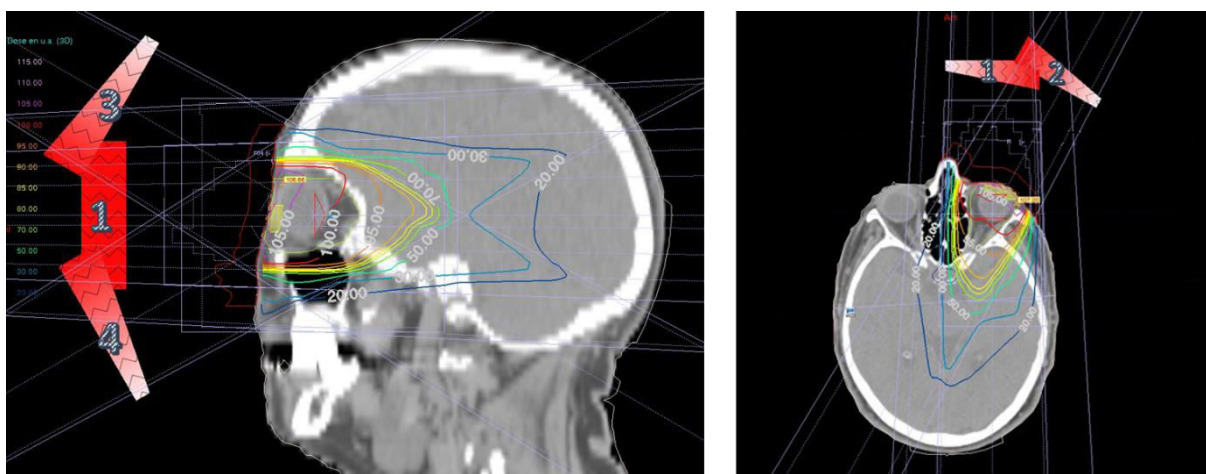


Figure 25 : Coupes sagittale (à gauche) et axiale (à droite) d'un même plan de traitement. Les quatre faisceaux sont représentés (trois en sagittal, deux en axial) avec leur filtre respectif pour moduler la distribution de la dose.

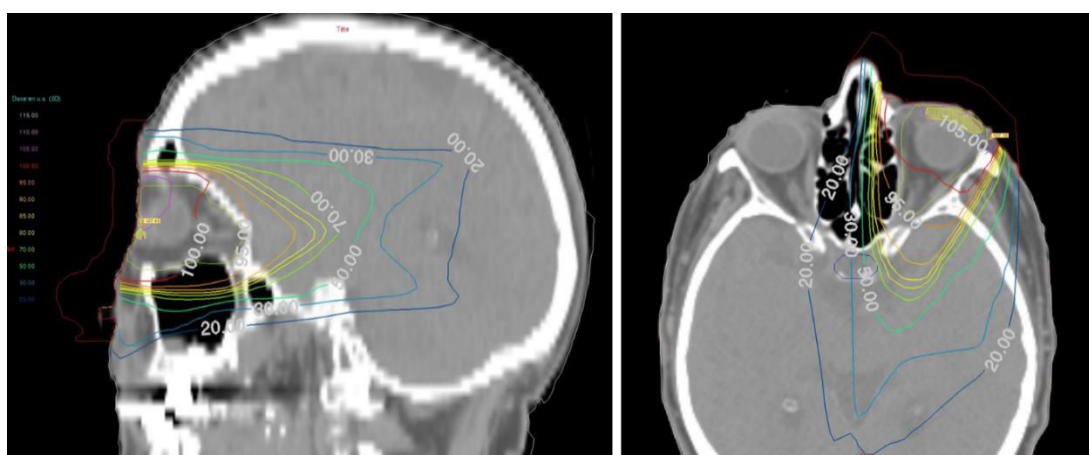


Figure 26 : Visualisation de la distribution de dose sur les coupes sagittale (à gauche) et axiale (à droite) d'un même plan de traitement. Les courbes d'isodose sont exprimées en pourcentage de la dose totale prescrite, c'est-à-dire 30Gy.

4.3.3.4 Données dosimétriques

Seules les données dosimétriques des patients ayant été traités à la dose totale de 30-30,6Gy en fractionnement classique (1,8 à 2Gy par fraction) sur l'ensemble de l'orbite ont été retenues pour cette analyse. Au total, les plans de traitement de 14 patients ont été conservés : 3 plans de traitement utilisant des faisceaux coplanaires (dont 2 avec atteinte des deux orbites) et 11 plans de traitement utilisant des faisceaux non coplanaires. La patiente ayant bénéficié d'une ré-irradiation partielle de la partie antérieure de l'orbite, le patient ayant reçu un traitement hypofractionné de 20Gy en 5 fractions et la patiente ayant reçu une dose totale de 36Gy ont été exclus de cette analyse. Nous nous sommes intéressés aux pourcentages des volumes de l'encéphale et des lobes frontaux et temporaux homolatéraux à l'orbite traitée recevant 14, 16, 18, 20, 22 et 24Gy (figures 27, 28 et 29).

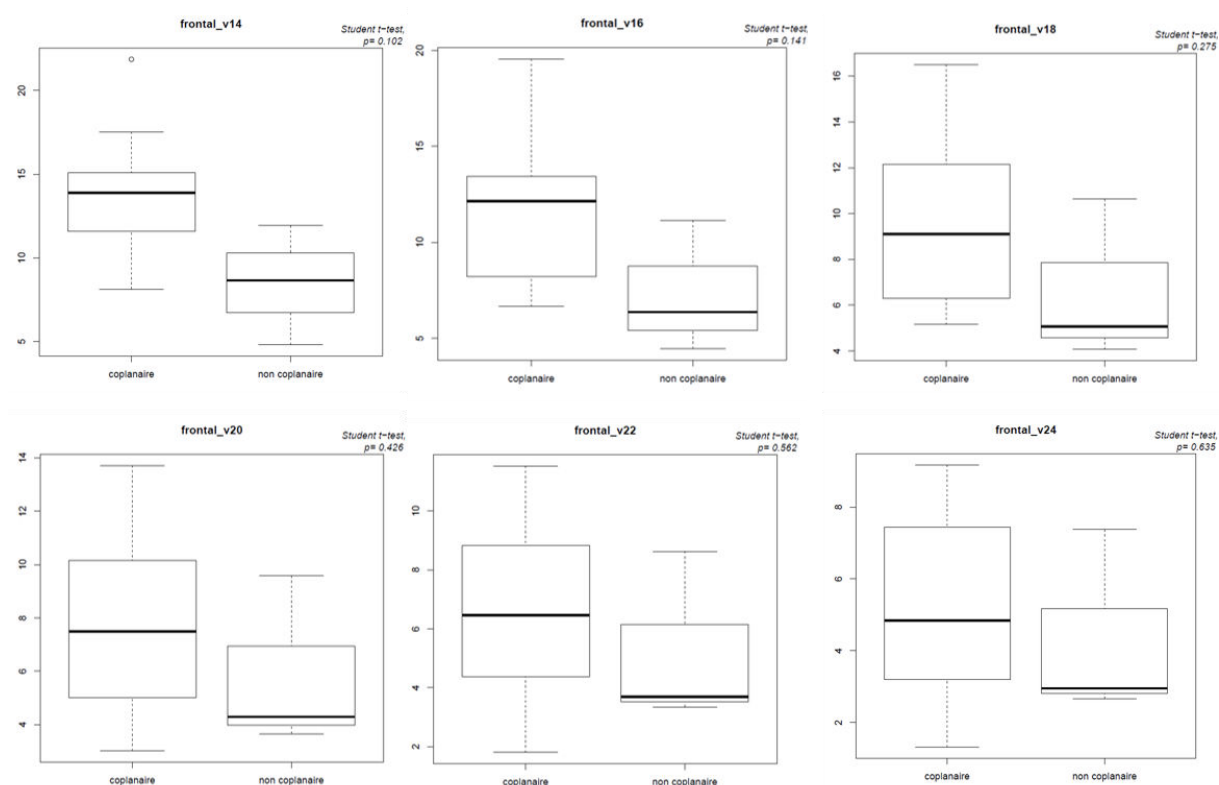


Figure 27 : Diagrammes en boîte à moustaches des pourcentages de volume des lobes frontaux homolatéraux aux orbites irradiées recevant 14,16, 18, 20, 22 et 24Gy, avec en trait gras les valeurs médianes.

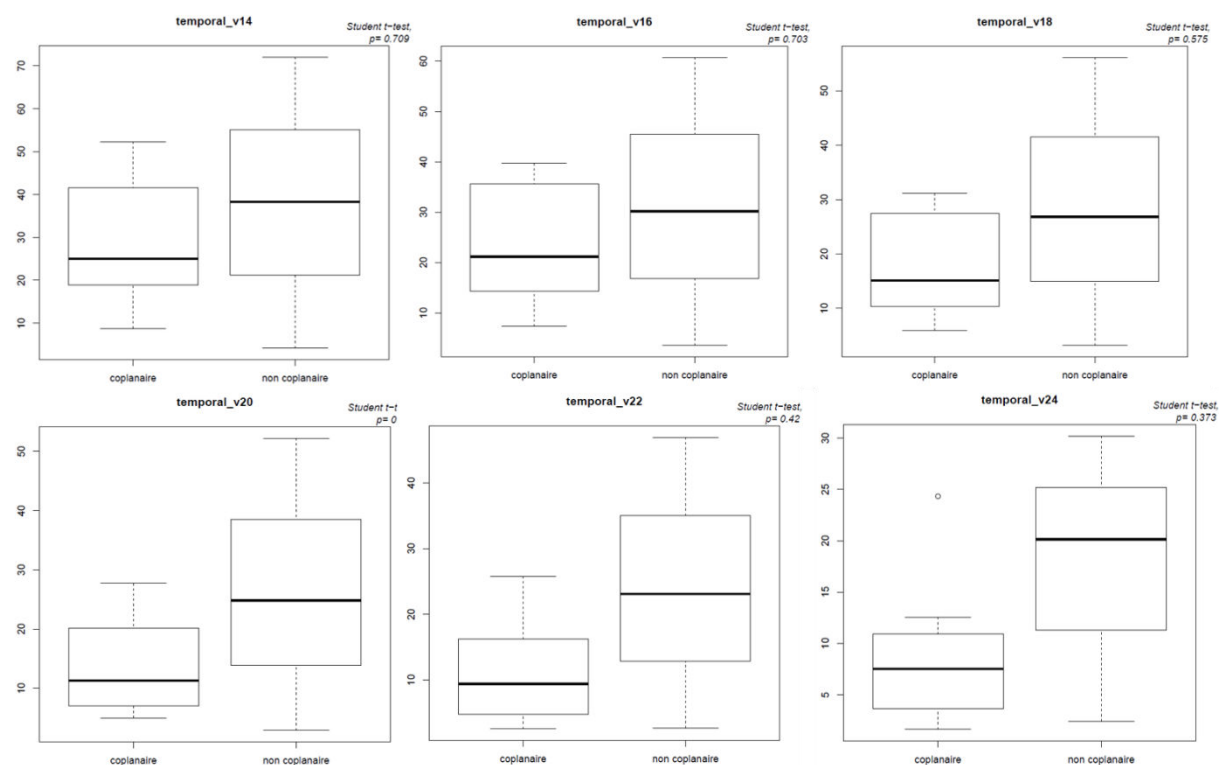


Figure 28 : Diagrammes en boîte à moustaches des pourcentages de volume des lobes temporaux homolatéraux aux orbites irradiées recevant 14,16, 18, 20, 22 et 24Gy, avec en trait gras les valeurs médianes.

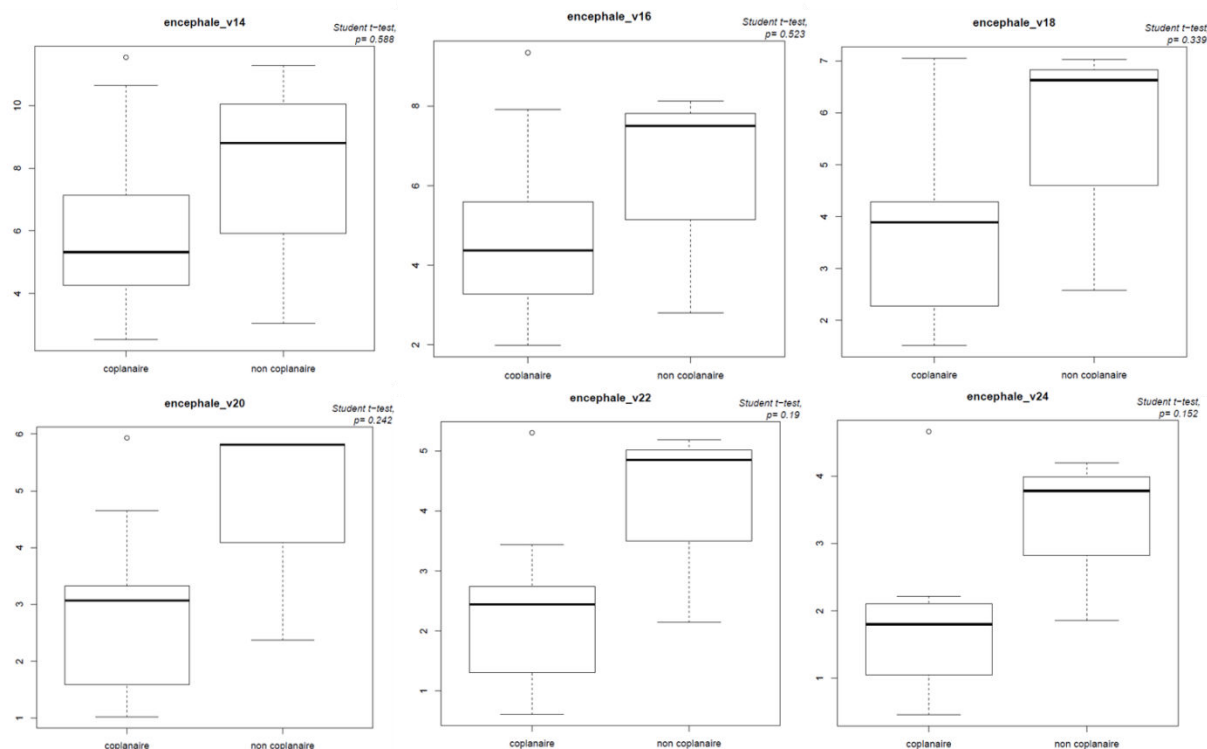


Figure 29 : Diagrammes en boîte à moustaches des pourcentages de volume des encéphales homolatéraux aux orbites irradiées recevant 14,16, 18, 20, 22 et 24Gy, avec en trait gras les valeurs médianes.

Au total, il n'existe pas de différence statistiquement significative en termes de doses reçues à l'encéphale, aux lobes frontaux et temporaux homolatéraux aux orbites traitées que le plan de traitement ait été réalisé avec des faisceaux coplanaires ou non, pour ces doses.

4.3.4 Suivi

Dans un premier temps, les patients sont vus en consultation une fois par semaine pendant toute la durée de la radiothérapie afin d'en évaluer cliniquement la toxicité aiguë et de leur proposer un traitement symptomatique adapté, voire une consultation rapide auprès de l'ophtalmologiste référent si besoin.

Le suivi médian des patients de l'étude est de 4,04 ans (1,75 à 12,19 ans) à partir du diagnostic de la maladie (ou de récurrence de celle-ci pour une patiente) et de 3,65 ans à partir de la fin de la radiothérapie (1,18 à 7,38 ans). Dix-sept des dix-huit patients (94%) ont eu une première consultation en radiothérapie dans les deux mois après la fin du traitement, et de manière plus rapprochée lorsque la radiothérapie avait été moins bien tolérée (comme ce fut le cas pour une patiente présentant une extension à la joue et donc une importante mucite radio-induite). Les patients ont été adressés précocement à leur ophtalmologiste référent afin de mieux dépister les effets secondaires aigus et d'adapter le traitement symptomatique local au besoin. Par la suite, les patients ont été revus en moyenne tous les quatre à six mois, en alternance avec les radiothérapeutes, les hématologues et les ophtalmologistes pour la plupart des patients.

Six des dix-huit patients (33%) ont eu une surveillance biologique semestrielle. Parmi ces six patients, une patiente a une atteinte médullaire, et un second a une atteinte des glandes lacrymales bilatérales et un antécédent de maladie de Waldenstrom. Une patiente a bénéficié d'un suivi biologique plus rapproché du fait du diagnostic de purpura thrombopénique immunologique concomitant au diagnostic de lymphome de MALT des annexes orbitaires.

Seuls quatre patients (22%) n'ont pas bénéficié d'évaluation ou de surveillance locale par imagerie. Deux d'entre eux ont une atteinte conjonctivale, donc accessible à une évaluation clinique. Il en va de même pour la patiente présentant une atteinte de la paupière et de la joue par contiguïté, âgée d'un peu plus de 89 ans au diagnostic. Le dernier patient a une atteinte orbitaire, mais du fait d'une altération de l'état général chez un patient de plus de 95 ans, l'évaluation et le suivi ont été uniquement basés sur la clinique. Pour les autres patients, le rythme de la surveillance radiologique locale n'a pas été systématisée (une imagerie deux à six mois après la fin du traitement, puis annuelle pour seulement cinq patients). Au sein de notre cohorte, seuls quelques patients ont bénéficié d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien ou de l'association échographie abdominale et radiographie thoracique annuels (22%) durant le suivi.

4.3.5 Réponse au traitement

Un des critères d'efficacité de la radiothérapie est le taux de réponse au traitement. La réponse complète au traitement est définie par la disparition complète de la maladie, à l'examen clinique ophtalmologique et/ou à l'imagerie (scanner ou IRM).

Concernant cette réponse au traitement, aussi bien clinique que radiologique, aucun élément n'a été retrouvé dans les différents dossiers du patient ayant présenté une évolution disséminée précoce de la maladie, sous forme de lymphome B centro-folliculaire, 3,24 mois après la fin de la radiothérapie.

Parmi les 17 autres patients, les 12 patients évaluable cliniquement ont tous présenté une réponse complète (100%) avec un délai médian de 1,63 mois (0,27 à 6 mois). 11 patients ont été réévalués à l'aide d'examens radiologiques. 9 d'entre eux (82%) ont présenté une réponse complète et 2 patients ont présenté une réponse partielle avec stabilité de la maladie résiduelle lors du suivi. La réponse radiologique globale était donc de 100%, avec un délai médian de 3,07 mois (0,93 à 14,1 mois).

4.3.6 Tolérance du traitement

4.3.6.1 Toxicité aiguë

L'irradiation de la région orbitaire a été globalement bien tolérée. 100% des patients ont terminé leur traitement sans réaliser de pause. Tous les patients ont bénéficié d'une consultation de surveillance hebdomadaire pendant le traitement dans le service de radiothérapie, et une majorité a consulté précocement leur ophtalmologiste. Nous avons pu recueillir des données de toxicité aiguë pour l'ensemble des patients de cette étude (tableau 21).

Tableau 21 : Toxicité aiguë de l'ensemble des patients traités.

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Conjonctivite	5 (28%)	1 (5,5%)	0	
Syndrome sec	4 (22%)	7 (39%)	0	
Radiodermite	9 (50%)	1 (5,5%)	0	0
Dysfonction palpébrale	1 (5,5%)	0	0	
Kératite		6 (33%)	0	0
Œdème papillaire	1 (5,5%)	0	0	0
Uvéïte	0	1 (5,5%)	0	0

Au sein de notre cohorte, les principaux effets secondaires aigus (survenant dans les 6 mois) ont été une conjonctivite (33%), un syndrome sec (61%), une radiodermite (55%), une aggravation d'un ptosis déjà existant (5,5%), et une kératite (33%). Un patient a développé un œdème papillaire (5.5%) dans le cadre d'un traitement de 20Gy en 5 fractions de 4Gy. Aucun patient n'a présenté de toxicité de grade 3 ou 4 au niveau orbitaire. Enfin, il est à noter l'apparition d'une importante mucite radio-induite pour la patiente présentant initialement une atteinte par contiguïté de la joue homolatérale, résolutif en quelques semaines par la réalisation de bains de bouche réguliers au bicarbonate de sodium et l'instauration d'un support nutritionnel avec des compléments alimentaires *per os*.

4.3.6.2 Toxicité chronique

Hormis un patient ayant présenté une transformation précoce en haut grade ganglionnaire et osseuse de sa maladie, nous avons pu recueillir des données de toxicité chronique (survenant plus de 6 mois après la fin du traitement) pour les 17 autres patients de notre cohorte (tableau 22). La plupart ont été ré adressés à leur ophtalmologiste de ville au plus proche de leur domicile. Parmi ces 17 patients, 9 ont bénéficié d'une ré-évaluation standardisée de la toxicité radio-induite au CHU de Poitiers par le même ophtalmologiste.

Tableau 22 : Toxicité chronique évaluée pour les 17 patients.

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Cataracte	1 (5,9%)	0	10 (59%)	0
Conjonctivite	1 (5,9%)	0	0	
Ulcère de cornée		1 (5,9%)	0	0
Syndrome sec	9 (53%)	2 (11,8%)	0	
Parésie d'un muscle	0	1 (5,9%)	0	
Dysfonction palpébrale	1 (5,9%)	2 (11,8%)	0	
Myodesopsies	2 (11,8%)	0	0	
Kératite		1 (5,9%)	0	0

11 patients (65%) ont développé une cataracte, dont 10 ont été opérées. Parmi ces 10 patients, 6 ont bénéficié d'une chirurgie de la cataracte bilatérale, dont 2 traités par radiothérapie sur les deux orbites. 11 patients présentent un syndrome sec (65%) dont un (5,9%) compliqué d'une conjonctivite, un second (5,9%) d'une ulcération de cornée et un dernier (5,9%) d'une kératite.

3 patients ont eu l'apparition d'une dysfonction palpébrale dans les suites de la radiothérapie à type de ptosis ou de kératinisation des paupières. 2 patients présentent des myodésopsies de manière discontinue sans gêne dans la vie quotidienne.

4.3.7 Analyse des récurrences, devenir et décès

Les tableaux 23 et 24 résument les caractéristiques des patients de notre cohorte ayant présenté une évolution de leur maladie ainsi que ceux décédés quelle qu'en soit la cause.

4.3.7.1 Analyse des récurrences et évolution

Aucun patient de notre cohorte n'a présenté de récurrence locale après radiothérapie. Le contrôle local est donc de 100% au sein de cette étude, après un suivi médian de 3,65 ans après la fin de la radiothérapie (figure 30).

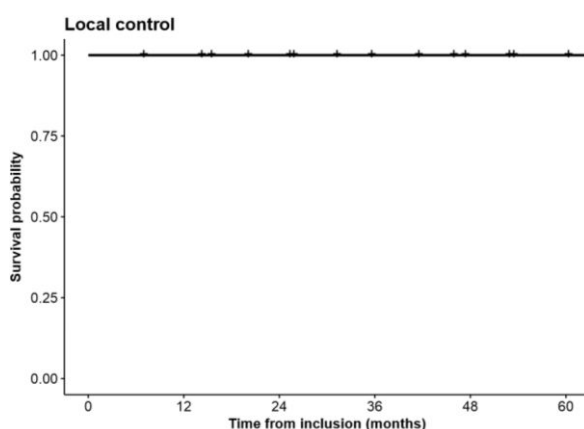


Figure 30 : Courbe de Kaplan-Meier du contrôle local des patients traités par radiothérapie d'un lymphome de MALT des annexes orbitaires, réalisée à partir de la date de fin de traitement par radiothérapie.

Un patient (n°1) a présenté au cours du suivi un lymphome de MALT cutané des deux lobes des oreilles 1,57 ans après la fin de la radiothérapie. Le diagnostic a été prouvé histologiquement. Ce patient avait initialement une atteinte des glandes lacrymales bilatérale et un antécédent de maladie de Waldenström. Il est difficile dans ce cas de faire la part des choses : récurrence de la maladie orbitaire au niveau cutané ou autre lymphome de MALT ?

Au cours de son suivi, la patiente n°3 a présenté des lymphocytes villeux sur un bilan biologique de contrôle, compatible avec un lymphome malin non Hodgkinien (LMNH) B de type lymphome splénique à lymphocytes villeux, synonyme de lymphome de la zone marginale splénique. En reprenant l'histoire de la maladie, cette même patiente avait une maladie initiale classée stade IV selon la classification de Ann Arbor par atteinte médullaire et splénique. L'atteinte médullaire avait été prouvée histologiquement sur un myélogramme mais l'atteinte

splénique avait été déterminée sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien initial (splénomégalie). Il est fort probable que cette seconde hémopathie ne soit pas d'apparition récente, elle existait certainement au moment du diagnostic de maladie de lymphome de MALT de l'orbite.

Les patients n°7 et 8 ont tous les deux présenté une hémopathie plus agressive de type lymphome B de haut grade ou à grandes cellules traité par chimiothérapie 1,35 ans et 3 mois après la fin de la radiothérapie (tableau 23).

Au total, on peut considérer la présence d'une unique récurrence à distance au sein de notre cohorte de patients pour le patient n°1. Le contrôle à distance, défini par la présence d'un second lymphome de MALT en dehors des champs d'irradiation, est donc de 93,8% à 5 ans (figure 31).

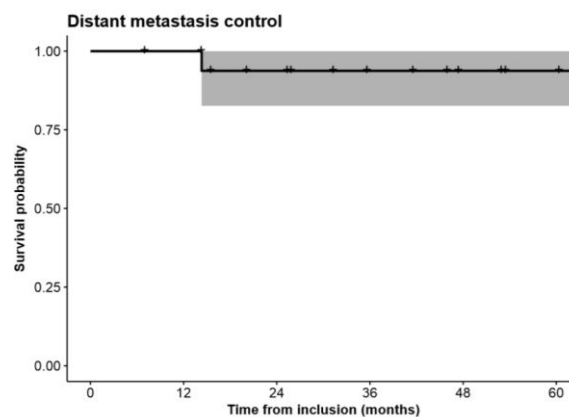


Figure 31 : Courbe de Kaplan-Meier du contrôle à distance des patients traités par radiothérapie d'un lymphome de MALT des annexes orbitaires, réalisée à partir de la date de fin de traitement par radiothérapie.

Pour ce qui est de la survie sans récurrence, celle-ci est de 58,7% à 5 ans (figure 32). Les événements considérés ont été les décès et la survenue d'un second lymphome de MALT. L'apparition d'une seconde hémopathie n'a pas été prise en compte dans le calcul de la survie sans récurrence.

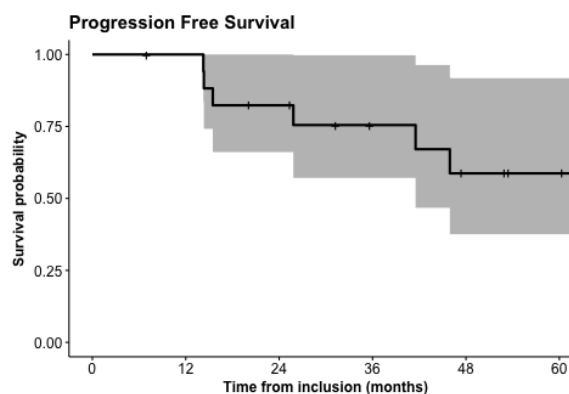


Figure 32 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans récurrence des patients traités par radiothérapie d'un lymphome de MALT des annexes orbitaires, réalisée à partir de la date de fin de traitement par radiothérapie.

Tableau 23 : Descriptif des caractéristiques des patients ayant présenté une récurrence ou évolution de leur maladie.

	Genre	Antécédents	Biologie initiale	Stade Ann Arbor et TNM	Localisation initiale	Délais par rapport au diagnostic	Délais par rapport à la fin des rayons	Evolution Et prise en charge
1	m	Maladie de Waldenström	β2-microglobuline élevés	IIE T2bNxMx T2bNxMx	Glandes lacrymales bilatérales	1,61 ans	1,35 ans	Récidive cutanée au niveau des deux lobes des oreilles. Traitement : chimiothérapie (rituximab, fludarabine, endoxan). En rémission depuis mai 2014
3	f	Aucun	LDH et β2-microglobuline élevés	IVE T2bNOM1c	Orbite gauche	4,54 ans	4,29 ans	LMNH B de type lymphome splénique à lymphocytes villeux Poursuite surveillance
7	f	Anémie de Minkowski Chauffard Polyarthrite rhumatoïde	Sans particularité	IE T2cNxM0	Paupière gauche	1,61 ans	1,35 ans	Lymphome B de haut grade axillaire droit traité par 6 cures de CEP, en réponse complète dès la première cure
8	m	Aucun	Sans particularité	IE T2cNOM0	Orbite droite	3,09 ans	3 mois	Lymphome B à grandes cellules centro folliculaire axillaire et osseux traité par radiothérapie puis chimiothérapie type R-CEP

Tableau 24 : Descriptif des caractéristiques des patients décédés, et cause du décès.

	<i>Genre</i>	<i>Antécédents</i>	<i>Biologie initiale</i>	<i>Stade</i>	<i>Localisation initiale</i>	<i>Délais par rapport au diagnostic</i>	<i>Délais par rapport à la fin des rayons</i>	<i>Causes de décès</i>
4	f	Purpura thrombopénique immunologique	Sans particularité	IIE T2aN0M0 T2aN0M0	Orbite bilatérale	3,75 ans	3,46 ans	Hématome intra parenchymateux cérébral pariéto-temporal dans un contexte de thrombopénie réfractaire
8	m	Aucun	Sans particularité	IE T2cN0M0	Orbite droite	4 ans	1,18 ans	Evolution de la maladie de type Lymphome B à grandes cellules centro folliculaire axillaire et osseux
9	m	Tumeur mixte de la parotide	LDH et β 2-microglobuline élevés	IE T2cN0M0	Orbite gauche	4,06 ans	3,83 ans	Arrêt cardiaque secondaire à un œdème aigu du poumon
10	m	Eczéma Entérite chronique	Sans particularité	IE T2cN0M0	Orbite gauche	1,75 ans	1,29 ans	Décès à l'âge de 96,97 ans, cause non signalée mais cause <i>a priori</i> aiguë
11	m	Aucun	Sans particularité	IE T2aN0M0	Glande lacrymale gauche	2,49 ans	2,15 ans	Syndrome de glissement à l'âge de 90,33 ans

4.3.7.2 Analyse des décès

Au sein de cette étude, la survie globale à 5 ans est de 65,2% (figure 33).

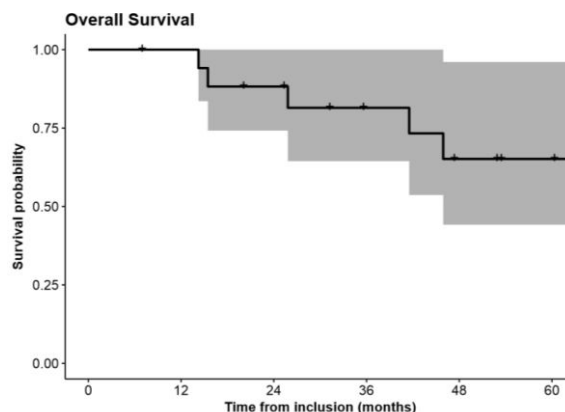


Figure 33 : Courbe de Kaplan Meier de la survie globale des patients traités par radiothérapie d'un lymphome de MALT des annexes orbitaires, réalisée à partir de la date de fin de traitement par radiothérapie.

5 patients de notre cohorte sont décédés au cours du suivi de leur maladie. On peut considérer, que parmi ces 5 patients, 1 seul patient (n°8) est décédé à cause d'une évolution disséminée de sa maladie lymphomateuse (lymphome B à grandes cellules). En effet, une patiente (n°4) est décédée d'un hématome cérébral, complication du purpura thrombopénique immunologique à l'âge de 55,2 ans. Un second patient (n°11) est décédé suite à un syndrome de glissement à l'âge de 90,33ans. Une troisième patiente (n°9) est décédée d'un arrêt cardio-respiratoire compliquant un œdème aigu du poumon à l'âge de 90,08 ans. Enfin, le dernier patient (n°10) est décédé à l'âge de 96,97 ans, *a priori* de cause aiguë (notion d'intervention du service mobile d'urgence et de réanimation ou SMUR). L'âge médian est donc de 90,08 ans au moment du décès (55,2 à 96,97 ans).

4.4 Discussion

4.4.1 Population

18 patients ont été inclus dans notre cohorte de janvier 2002 à décembre 2016. Contrairement aux données épidémiologiques, la prévalence homme / femme est ici de 1/1, l'âge médian de la population de l'étude est également plus élevé à 73,74 ans, avec plus de maladies localisées au diagnostic (89% de stade IE et IIE). Les autres caractéristiques de la population sont cohérentes avec les données épidémiologiques, à savoir 11% d'atteinte bilatérale, et une faible prévalence de l'infection à *Chlamydia psittaci* de 5,5% (France).

4.4.2 Difficulté du diagnostic anatomopathologique, mutation de *MYD88*

A chaque réactualisation, la classification OMS des néoplasies lymphoïdes se complexifie avec la création de nouvelles entités, tenant compte de nouvelles données cliniques et biologiques. Le but est alors de considérer les implications pronostiques et thérapeutiques dépendant du diagnostic porté initialement (6). Par ailleurs, l'anatomopathologiste est souvent confronté à des prélèvements de petite taille puisqu'il s'agit de biopsies de tumeurs des annexes orbitaires. Cela entraîne une difficulté dans l'analyse des tissus (les lésions peuvent être localisées), parfois même en quantité insuffisante pour réaliser toutes les techniques d'analyse. Ce matériel peut également être altéré lors de l'étape de fixation. Par ailleurs, il n'existe aucun marqueur spécifique du lymphome de MALT. On peut en quelque sorte parler d'un « diagnostic d'élimination » : ce sont des tumeurs à petites cellules présentant les marqueurs B (CD20+, CD79a+) sans exprimer les marqueurs d'un lymphome folliculaire (CD10, BCL6), d'un lymphome du manteau (Cycline D1, CD5) ou d'autres lymphomes. Par ailleurs, il n'existe pas d'aberrations chromosomiques spécifiques du lymphome de MALT. Enfin, il est parfois difficile de distinguer un lymphome de MALT d'une hyperplasie lymphoïde en l'absence de destruction architecturale ou de population plasmocytaire monotypique. Dans ces conditions, il est recommandé de réaliser une étude du réarrangement du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines (61).

Au sein de notre cohorte, une patiente présente une mutation du gène *MYD88* dans les cellules tumorales. Cette mutation génétique sous forme de substitution d'un nucléotide thymine par un nucléotide cytosine en position 794 est responsable de la modification de l'acide aminé leucine en proline en position 265. Cette mutation a pour conséquence d'entraîner une prolifération cellulaire par l'activation d'un facteur transcriptionnel (le facteur NF-κB). Elle est très fréquente dans les lymphomes lymphoplasmocytaires (ou maladie de Waldenström dans le cas d'IgM monoclonal), allant de 67% à 100% selon les études, avec une moyenne de 85-90%, sans pour autant être spécifique. En effet, l'étude d'Insuasti-Beltran *et al.*, publiée en 2015, a inclus 317 patients : 45 lymphomes lymphoplasmocytaires, 53 lymphomes de la zone marginale, et 219 leucémies lymphoïdes chroniques et lymphomes lymphocytiques. 96% des patients atteints d'un lymphome plasmocytaire ont présenté la mutation de *MYD88*, contre 4% des patients atteints d'un lymphome de la zone marginale et 2% de patients présentant soit une leucémie

lymphoïde chronique soit un lymphome lymphocytaire. Un des patients ayant la mutation de *MYD88* de la sous-population des lymphomes de la zone marginale présente un lymphome de MALT orbitaire avec atteinte bilatérale (62). Dans une seconde étude publiée en 2015 par Martinez-Lopez *et al.* incluant 138 patients, il n'a pas retrouvé la mutation de *MYD88* parmi les 21 lymphomes de MALT. Mais il a été mis en évidence une corrélation étroite entre la présence de cette mutation et le développement d'une gammapathie monoclonale à IgM ($p < 0.0001$). Il a également été retrouvé un lien entre la présence de la mutation de *MYD88* et une différenciation plasmocytaire dans les lymphomes de la zone marginale splénique (63).

4.4.3 Pathologies hématologiques associées

7 des 18 patients (39%) de notre cohorte présentent une maladie hématologique, que ce soit dans leurs antécédents, durant leur suivi ou lors de l'évolution naturelle de la maladie (tableau 25).

Tableau 25 : Présentation des 7 patients présentant une maladie hématologique dans leur antécédent ou au cours de l'évolution de la maladie.

	<i>Antécédent(s)</i>	<i>Stade</i>	<i>Localisation</i>	<i>Evolution notable</i>
1	Maladie de Waldenström	IIE	Glandes lacrymales bilatérales	Récidive cutanée des 2 lobes des oreilles
2	Hémochromatose, Gammapathie monoclonale IgM	IE	Orbite gauche, mutation MYD88	Absence de récurrence, pic IgM stable
3	Aucun	IVE	Orbite gauche, rate, moelle	LMNH B à lymphocytes villeux
4	Purpura thrombopénique immunologique	IIE	Orbite bilatérale	Décès, hématome intra-parenchymateux cérébral
5	Lymphome de la zone marginale à différenciation plasmocytaire rénal	IIE	Paupière / joue droite	Absence de récurrence
6	LMNH pseudo lymphome ou lymphome lymphocytaire orbitaire bilatéral	IE	Paupière droite	Lésion parotidienne gauche mixte ancienne en surveillance, stable
7	Anémie de Minkowski Chauffard Polyarthrite rhumatoïde	IE	Paupière gauche	Lymphome B de haut grade axillaire gauche 1.35 ans après la fin de la radiothérapie
8	Aucun	IE	Orbite droite	Lymphome B centro folliculaire axillaire et osseux 3 mois après la fin de la radiothérapie

Un patient (n°1) a pour antécédent une maladie de Waldenström. Une seconde patiente (n°2, âgée de 84,8 ans au diagnostic de lymphome de MALT, avec mutation de *MYD88* sur les biopsies) présente une gammapathie monoclonale à IgM (avec un pic stable aux alentours de 15g/L lors des dernières nouvelles) sans biopsie ostéo-médullaire, donc sans possibilité de poser formellement le diagnostic de maladie de Waldenström, bien que fort suspect. Selon la classification de l'OMS de 2008, la distinction entre le lymphome lymphoplasmocytaire et le lymphome de MALT n'est pas très claire. En effet, tout comme le lymphome de MALT, il s'agit d'une néoplasie à petits lymphocytes B, cette fois-ci associés à des cellules plasmocytaires envahissant habituellement la moelle osseuse (parfois les ganglions lymphatiques, la rate ou le sang périphérique). Son origine viendrait d'une cellule B post folliculaire différenciée en cellule plasmocytaire. On rappelle qu'il existe une différenciation plasmocytaire pour 1/3 des cas dans les lymphomes de MALT et production d'IgM (14). La classification de l'OMS de 2008 révisée en 2016 fait mention de la mutation de *MYD88*. Elle précise que cette mutation est fréquemment retrouvée dans les lymphomes lymphoplasmocytaires, mais qu'elle n'en est pas spécifique pour autant (6). Il serait alors intéressant de rechercher la mutation de *MYD88* sur les différentes biopsies (médullaire, orbitaire et cutanée) du patient n°1, ainsi que de réaliser une biopsie ostéo-médullaire avec recherche de la mutation de *MYD88* chez la seconde patiente, pouvant ainsi permettre de mettre en évidence le lien étroit entre ces deux pathologies.

De même, au cours du suivi, il est mis en évidence un LMNH B de type lymphome splénique à lymphocytes villeux chez une patiente (n°3) sans autre antécédent particulier mais avec une maladie initiale classée de stade IV avec atteinte médullaire et splénique. Cette hémopathie, synonyme du lymphome B de la zone marginale splénique, comme le lymphome de MALT, est constituée de petits lymphocytes B. Son origine serait post-centro-germinative. Il peut également y avoir une atteinte ganglionnaire (au niveau du hile splénique), médullaire, et sanguine (avec la présence de lymphocytes villeux circulants). Parfois il existe aussi une différenciation plasmocytaire et une gammapathie monoclonale dans 1/3 des cas (14,64). Martinez-Lopez *et al.* ont inclus 138 patients dans leur étude publiée en 2015 dont 86 patients présentant un lymphome de la zone marginale splénique. 13 d'entre eux (15%) présentent une mutation de *MYD88* (63). Il serait donc également intéressant, du fait du caractère proche de ces hémopathies, de rechercher au sein des biopsies et des lymphocytes villeux circulants cette mutation de *MYD88* pour cette patiente.

Pour les patients 5, 6 et 8, il serait également intéressant de réaliser une comparaison anatomopathologique des différentes localisations. En effet, les antécédents du patient n°6 datent de 1983 et 1989 et, il y a eu de nombreuses modifications et évolutions depuis les années 1980 dans la définition et classification des lymphomes. Pour le patient n°5, la néphrectomie ayant permis de découvrir le lymphome de la zone marginale à différenciation plasmocytaire rénal date de 2014, une comparaison des lames et une analyse plus approfondie pourrait permettre de savoir s'il s'agit de la même pathologie étant donné le caractère très voisin de ces maladies. Il en aurait été de même pour le patient n°8, décédé de l'évolution d'un lymphome B à grandes cellules centro-folliculaires.

4.4.4 Maladie auto-immune et inflammation chronique

Au sein de notre cohorte, la patiente n°7 a une maladie auto-immune pour antécédent, à savoir une polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis 1961. Kobayashi *et al.* publient en 2016 un *case report* d'une patiente ayant développé un lymphome de MALT orbitaire. Cette patiente avait été traitée au long cours par Méthotrexate pour une polyarthrite rhumatoïde. L'équipe japonaise avait alors classé ce MALT comme un trouble lymphoprolifératif associé au méthotrexate entrant ainsi dans la catégorie des syndromes lymphoprolifératifs associés à une immunodéficience iatrogène de la classification OMS (65). En reprenant l'interrogatoire de notre patiente, les seuls traitements de fonds de la polyarthrite rhumatoïde dont elle a bénéficiés étaient à base de sels d'or ou de nivaquine. Elle n'a pas eu de traitement au long cours par Méthotrexate, ni de corticothérapie *per os*. En 2004, Wolfe *et al.* publient une étude prospective réalisée aux Etats Unis, dans laquelle le ratio standardisé d'incidence pour le développement d'un lymphome chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde était de 1,9 (IC95% 1,3-2,7) concluant ainsi à une augmentation du risque de développement de lymphome au sein de cette population (66).

De manière générale, il semble exister une corrélation étroite entre les lymphomes de la zone marginale et les pathologies auto-immunes (syndrome de Gougerot Sjögren, lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde, thyroïdite d'Hashimoto, purpura thrombopénique auto-immun, et anémie hémolytique auto-immune). En effet, l'inflammation et la stimulation antigénique chronique, le déficit de l'immuno-surveillance, l'activation de facteurs transcriptionnels (NF- κ B entre autre) et l'utilisation de traitements immunosuppresseurs dans ces pathologies favoriseraient le développement de lymphome de la zone marginale. En 2017, Teixeira Mendes *et al.* répertorient ces principales maladies auto-immunes qui y sont associées. Il y est décrit un risque plus élevé de développer un lymphome dans l'année qui suit le diagnostic d'une pathologie auto-immune voir de manière concomitante pour certaine. Ceci se vérifie avec la patiente n°4 de notre étude : le diagnostic de lymphome de MALT des annexes orbitaires a été réalisé dans le même temps que celui du purpura thrombopénique immunologique. L'anémie hémolytique auto-immune et le purpura thrombopénique auto-immun seraient retrouvés dans 10 à 15% des lymphomes de la zone marginale splénique et extra-ganglionnaire (MALT) (67).

Deux patients de notre cohorte ont un antécédent d'hémochromatose, et tous les deux ont une atteinte orbitaire. Cette maladie génétique est caractérisée par une surcharge en fer avec l'accumulation de dépôts dans différents tissus notamment hépatique, cardiaque, glandulaire, cutanéomuqueux, articulaire, etc... A terme, cela peut aboutir à certaines complications, telles qu'une cirrhose, une cardiomyopathie dilatée, un diabète, un hypogonadisme, une hyperpigmentation cutanéomuqueuse, etc... Aucune donnée de la littérature ne fait le rapprochement entre l'hémochromatose et une éventuelle atteinte oculaire ou de lymphome (68).

4.4.5 *Chlamydia psittaci*

Dans notre cohorte de patients, des sérologies ont été réalisées au moment du diagnostic de la maladie à la recherche d'une infection à *Chlamydia psittaci*. La réalisation de sérologies est

simple en termes de prescription, et les résultats sont rapides. Par ailleurs, bien qu'il n'y ait pas eu la réalisation de PCR sur les biopsies ou cellules mononuclées sanguines, la prévalence de l'infection à *Chlamydia psittaci* dans notre étude est comparable aux données de la littérature (en France) (22).

La plupart des études disponibles dans la littérature effectuent cette recherche sur les prélèvements des biopsies par PCR, comme ce fut le cas dans la méta-analyse de Husain *et al.* en 2007 ou dans les études de Chanudet *et al.* en 2006 et de Aigelsreiter *et al.* en 2008 (21,22,69). Des études microbiologiques ont comparé l'efficacité de la PCR et de la réalisation de sérologies dans la détection d'une infection à *Chlamydia psittaci* : la PCR était alors plus sensible et spécifique chez l'Homme (70,71).

Un seul patient de la cohorte présente une sérologie *Chlamydia psittaci* positive. En reprenant l'interrogatoire, il avait reçu une déjection d'oiseau dans l'œil dans son enfance alors qu'il regardait le ciel. Ce patient a été traité dans un premier temps par antibiothérapie (doxycycline) jusqu'en novembre 2010, permettant ainsi d'obtenir une réponse complète pendant près de 5 ans. A la récurrence, il a été traité de manière efficace par radiothérapie.

4.4.6 Quelle est la place du TEP-scanner dans le bilan d'extension ?

Les lymphomes de bas grade tels que les lymphomes de MALT des annexes orbitaires sont des lésions fixant peu au FDG, il existe de ce fait une possibilité de faux négatifs. De plus, il existe une fixation physiologique du traceur par les glandes lacrymales et les muscles oculomoteurs pouvant compliquer l'interprétation de l'examen. Enfin, une hyperfixation du traceur au TEP-scanner n'est pas spécifique d'une lésion cancéreuse, en effet des lésions bénignes inflammatoires ou infectieuses présentent elles aussi une hyperfixation sur ce type d'examen. Toutefois, le PET-scanner possède une plus grande sensibilité par rapport au scanner dans la détection des lésions à distance des lymphomes des annexes orbitaires (32). Dans une étude publiée en 2010, Le Corre *et al.* ont décrit quatre cas cliniques de patients présentant un lymphome des annexes orbitaires avec fixation au TEP-scanner. Parmi ces quatre cas cliniques, 3 présentaient une fixation de la lésion initiale. Le TEP-scanner de la seule patiente ne présentant pas de fixation au niveau des annexes orbitaires mettait en évidence une hyperfixation pleurale. Du fait de la mise en évidence d'une maladie disséminée, un traitement systémique lui a été proposé. L'intérêt du TEP-scanner serait donc de re-stadifier des maladies initialement localisées en maladies disséminées et de proposer un traitement systémique (72). Seulement, il n'existe pas de différence en terme de survie globale entre les patients présentant des stades localisés par rapport à ceux présentant des stades disséminés, uniquement une différence en terme de survie sans progression (18).

Au sein de notre cohorte, 5 patients ont eu un TEP-scanner. Sur ces 5 patients, 2 patients ont présentés une hyperfixation de la lésion initiale dont une avec extension à la joue homolatérale. Pour les 3 autres patients, le TEP-scanner était considéré comme normal. Enfin, aucune des deux patientes ayant une maladie de stade IV au diagnostic n'a eu de TEP-scanner. Par ailleurs, bien qu'aillant une maladie disséminée dès le diagnostic, une de ces deux patientes n'a pas bénéficié de traitement systémique au cours de la maladie, et elles sont toutes les deux encore en vie à ce jour.

4.4.7 Vers une diminution des doses ?

78% des patients de notre étude ont été traités à la dose de 30Gy en 15 fractions de 2Gy. Dans l'étude de phase III de Lowry *et al.*, prospective et randomisée, réalisée sur moins de 10 ans, (d'avril 1997 à janvier 2005) a comparé l'efficacité et la toxicité de différentes doses de radiothérapie (40-45Gy versus 24Gy, à raison de 2Gy par fraction) dans le traitement des LMNH. Dans cette étude, sur 1001 patients, 361 ont un lymphome de bas grade dont 56 lymphomes de la zone marginale (soit 19%) comprenant des lymphomes de MALT, sans plus de précision. Les résultats ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative en termes de taux de réponse à la fois globale et complète. Le taux de réponse globale à 1 mois dans ce sous-groupe est de 93% pour 40-45Gy versus 92% pour 24Gy ($p=0,72$, IC95= -5% à 6%). Les taux de réponse complète sont quant à eux de 79% et 82% dans chaque groupe soit $p=0,54$; IC95= [-8% à 6%]. C'est avec une certaine logique et sans surprise que les effets secondaires aigus et la morbidité à long terme de la radiothérapie sont bien moindres lorsque les doses sont plus faibles, avec notamment moins d'érythème (29% versus 41%, $p<0,001$). Enfin, avec une médiane de suivi de 5,6 ans, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative du taux d'absence de progression dans les champs d'irradiation entre les deux groupes ($p=0,64$) ni de la survie sans progression de la maladie ($p=0,37$). Il en va de même pour la survie sans progression et de la survie globale ($p=0,84$) (73). Bien qu'il n'a pas été mentionné le nombre de localisations orbitaires, cette étude suggère que les doses de radiothérapie peuvent être réduites à 24Gy (12 séances de 2Gy et 5 séances par semaine) pour le traitement des lymphomes de bas grade sans compromettre le contrôle local à court et long terme, et pouvant ainsi être raisonnablement le nouveau traitement standard.

Du fait d'une altération de l'état général, un patient de notre cohorte a été traité selon un schéma « palliatif » de 20Gy en 5 fractions (équivalent à 30Gy en fractionnement classique). En 2014, Hoskin *et al.* ont publié une étude prospective de non infériorité, randomisée comparant 4Gy en 2 fractions *versus* 24Gy en 12 fractions dans le traitement des lymphomes de bas grade. Elle a été réalisée sur 5 ans (d'avril 2006 à juin 2011). Il y a au sein de la cohorte 614 localisations tumorales dont 46 lymphomes de la zone marginale. Après un suivi médian de 26 mois, il existe une différence statistiquement significative entre les deux groupes en terme de délai jusqu'à progression avec un total de 91 progressions locales (21 dans le groupe 24Gy versus 70 dans le groupe 4Gy) avec un HR à 3,42, un $p<0,0001$, un IC95 [2,10-5,57] concluant ainsi à l'absence de non infériorité de ces deux doses de traitement. De même, il existe une différence significative pour le taux de réponses à 12 semaines ($p=0,00095$) plus marquée s'il est considéré uniquement les réponses complètes (68% dans le groupe 24Gy versus 49% dans le groupe 4Gy). Enfin, il n'a pas été retrouvé de différence significative pour le critère de jugement secondaire concernant la survie globale entre les deux groupes ($p=0,47$). En ce qui concerne le petit sous-groupe des lymphomes de la zone marginale, il n'y est pas retrouvé de différence significative dans la réponse du traitement évaluée à 12 semaines. Au vu de ces résultats, il a été conclu que la dose de 4Gy en 2 fractions pouvait être une alternative chez des patients altérés physiquement et présentant une maladie évoluée et/ou symptomatique (74). Bien que nous ne disposions pas de données sur le nombre de patients atteints de lymphomes de la zone marginale des annexes orbitaires dans cette étude (absence de réponse de l'auteur), ce schéma aurait potentiellement pu être proposé à notre patient traité en 20Gy en 5 fractions.

4.4.8 Taux de complications

Avec une dose médiane de 30Gy, la radiothérapie a été bien tolérée à court terme chez l'ensemble des patients inclus dans l'étude. Aucun patient n'a réalisé de pause pendant le traitement. Les principaux effets secondaires aigus (survenant dans les 6 mois) ont été marqués par une conjonctivite, un syndrome sec, une radiodermite, une kératite et une uvéite. En comparaison aux différentes études de la littérature évaluant l'efficacité de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes des annexes orbitaire, il semble y avoir plus d'effets secondaires de grade 1-2 au sein de notre étude (75–80). *A contrario*, aucun effet secondaire aigu de grade 3 ou 4 n'a été observé au niveau des annexes orbitaires (tableau 26).

Tableau 26 : Résumé des toxicités aiguës et chroniques rencontrées dans différentes études dans le cadre d'une radiothérapie dans le traitement des lymphomes des annexes orbitaires.

Premier auteur (référence)	Dose totale (médiane)	Nombre de patients	Toxicité aiguë	Toxicité chronique
Zhou et al. (75)	18 - 53,2Gy (30,6Gy)	46	conjonctivite érythème, syndrome sec/larmoiement léger 1 ulcère de cornée grade 4	9 (20%) cataractes grade 3 30% syndromes secs légers
Le et al. (76)	30 - 40 Gy (34Gy)	31	léger érythème péri palpébral, légère sensation inconfortable cornéenne, 3 pauses dans le traitement devant œdème et érythème marqué 4 larmoiements excessifs 1 légère diplopie 1 œdème péri orbitaire	5 sècheresses oculaires 1 œdème du nerf optique 1 diplopie stable 2 BAV significatifs: 1 rétinopathie 1 hémorragie rétinienne Pas de cataracte...
Woolf et al. (77)	30 - 35Gy (30Gy)	81	17 (20%) conjonctivites grade 1 2 (2%) conjonctivites grade 2 17 (20%) érythèmes grade 1 2 (2%) érythèmes grade 2 3 (4%) yeux secs grade 1 1 (1%) photophobie grade 1 1 (1%) larmoiement grade 1 1 (1%) uvéite grade 2	1 (1%) cataracte grade 2 5 (6%) cataractes grade 3 1 (1%) diplopie grade 1
Son et al. (78)	21,6 - 45 Gy (30,6 Gy)	46	12 (26%) érythèmes légers 6 (13%) syndrome sec grade 2 2 (4%) kératites grade 2	2 (4%) cataractes grade 3 2 (4%) larmoiements grade 3 (obstruction du canal lacrymal)
De Cicco et al. (79)	34,2 - 50 Gy (36Gy)	47	légère conjonctivite sécheresse larmoiement excessif érythème péri orbitaire œdème péri orbitaire 23 (48,9%) grade 1 2 (4,3%) grade 2	5(10,6%) kératites 9 (19,1%) xéropthalmies 1 (2,1%) ulcérations cornéennes 1 (2,1%) légère rétinopathie 12 cataractes
Hashimoto et al. (80)	30-50Gy (30.6Gy)	78	52 (66,7%) grade 1, 6 (7,7%) grade 2 Légère conjonctivite, larmoiement excessif, sécheresse oculaire, œdème et érythème péri orbitaire	Grade 2: 14 cataractes, 7 problèmes rétinien, 3 yeux secs Grade 3: 23 cataractes, 1 syndrome sec Grade 4: 1 glaucome

Les effets secondaires chroniques (survenant plus de 6 mois après la fin des traitements) ont été principalement marqués par une cataracte et un syndrome sec. On constate une plus grande proportion de cataractes de grade 3 au sein de notre cohorte en comparaison aux autres études. Ceci est à contrebalancer avec un âge médian plus élevé au sein de cette étude (73,74 ans) par rapport aux différentes études disponibles dans la littérature (allant de 44 à 62 ans dans les articles cités précédemment). En effet, le risque de développer une cataracte est plurifactoriel et la prévalence augmente avec l'âge. Dans la revue de la littérature réalisée par Prokofyeva *et al.* en 2012, la prévalence globale d'une cataracte chez les personnes de plus de 50 ans était de 47,8%. En Europe, cette prévalence augmenterait avec l'âge de 5% de 52 à 62 ans, puis de 30% pour les 60-69 ans et jusqu'à 64% pour les plus de 70 ans (81). Deux autres arguments vont dans ce sens dans notre étude: 3 patients avaient déjà été opérés de la cataracte, et ce des deux côtés avant d'être traités par radiothérapie, et 6 patients ont été opérés d'une cataracte bilatérale (à quelques semaines d'intervalle) au cours du suivi (dont 2 irradié de manière bilatérale). Enfin, 2 autres patients ont été opérés de la cataracte du côté de l'orbite traitée (toxicité de grade 3) mais présentent également une cataracte de grade 1 controlatérale. Pour finir, d'autres facteurs de risque ont été identifiés tels que la consommation tabagique, le sexe féminin, le diabète, l'asthme ou bronchite chronique, la prise de certains médicaments tels que des corticostéroïdes, les antécédents de maladies cardiovasculaires, etc... (81).

La cataracte radio-induite peut se développer dès une dose de 0,5Gy reçue par le cristallin. Elle est caractérisée par une opacification sous capsulaire. La chirurgie de la cataracte de type phacoémulsification permet une amélioration significative de la vision des patients (82). Ce risque de cataracte radio-induite peut être diminué en utilisant des lentilles protectrices comme ce fut le cas dans les études précédemment citées (avec l'utilisation d'un cache dans 27 à 69% des cas) mais au risque de diminuer le contrôle local de la maladie. Dans l'étude de Le *et al.* aucun cas de cataracte n'a été décrit (76).

4.4.9 Taux de récurrence et décès

Bien que le suivi médian au sein de notre étude soit inférieur à ceux retrouvés dans la littérature, les résultats en termes de contrôle local et le taux de récurrence de la maladie à distance semblent comparables aux données de la littérature. En effet, comme pour la plupart des études, le contrôle local est supérieur à 90% puisque nous n'avons eu aucune récurrence locale après le traitement par radiothérapie externe.

Dans ces mêmes publications, tout lymphome découvert au cours du suivi correspondant à second lymphome de MALT quel que soit sa localisation (ORL, pulmonaire, ganglionnaire, digestive, cutanée) était considéré comme une récurrence. Nous en avons fait de même, en considérant le lymphome de MALT cutané comme une récurrence du lymphome de MALT des annexes orbitaires du patient n°1 de cette étude.

Pour ce qui est de la survie globale (65,2% à 5 ans), celle-ci est bien inférieure dans notre étude par rapport aux données de la littérature. En analysant ces décès, aucun patient n'est décédé de l'évolution de sa maladie lymphomateuse initiale. Un seul patient (le n°8) est décédé d'un lymphome plus agressif développé rapidement après la fin de la radiothérapie de l'orbite

atteinte, à l'âge de 77,1 ans. Enfin, l'âge des patients décédés est particulièrement élevé au sein de notre étude avec une médian de 90,08 ans (dont 3 patients âgés de plus de 90 ans).

Une analyse multi variée à la recherche de facteurs pronostiques n'a pas pu être réalisée du fait du faible de nombre de patients et du faible nombre d'évènements survenus durant le suivi. En effet, s'agissant d'une maladie d'évolution lente, un suivi médian de 3,65 ans (1,18 à 7,38 ans) à partir de la fin de la radiothérapie peut paraître assez court. Toutefois, aucune des deux patientes atteintes d'un lymphome de MALT de stade IVE n'est décédée.

La survie sans récurrence est inférieure aux données de la littérature. Avec une valeur de 58,7% à 5 ans, elle apparaît biaisée dans notre étude. En effet, il y a eu peu d'évènements au cours du suivi, majoritairement des décès sans lien avec la pathologie lymphomateuse étudiée. Nous nous sommes donc plutôt concentrés sur le contrôle à distance. Le tableau 27 résume les résultats de certaines études retrouvées dans la littérature en termes de survie globale, de contrôle local et de survie sans récurrence (75–80,83,84). A noter l'absence de consensus dans la classification Ann Arbor des atteintes orbitaires bilatérales : certaines études classent ces patients en stade IE, d'autres en stade IIE. Pour notre part, nous avons pris le parti de les classer en stade IIE, sans réelle conséquences dans les différentes analyses.

Tableau 27 : Résultats retrouvés dans la littérature sur la survie globale, le contrôle local et la survie sans récurrence dans le traitement par radiothérapie des lymphomes des annexes orbitaire.

<i>Premier auteur (référence)</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Stade Ann Arbor</i>	<i>Proportion de lymphome de MALT</i>	<i>Dose (médiane)</i>	<i>Traitement systémique associé</i>	<i>Durée du suivi en mois (médiane)</i>	<i>Survie globale</i>			<i>Contrôle local</i>			<i>Survie sans récurrence</i>		
							<i>5 ans</i>	<i>7 ans</i>	<i>10 ans</i>	<i>5 ans</i>	<i>7 ans</i>	<i>10 ans</i>	<i>5 ans</i>	<i>7 ans</i>	<i>10 ans</i>
<i>Zhou et al. (75)</i>	46	IE (66%)	48%	18 - 53,2Gy (30,6Gy)	Oui (10%)	2 - 182 (46)	88%			98%			89%		
<i>Le et al. (76)</i>	31	IE (100%)	77,5%	30 - 40 Gy (34Gy)	Non	9 - 243,6 (70,8)			73%			100%			71%
<i>Woolf et al. (77)</i>	81	IE (100%)	88%	30 - 35Gy (30Gy)	Non	2,4 - 124,8 (52,8)	100% (date ?)			100% (date ?)			95% (date ?)		
<i>Son et al. (78)</i>	46	IE (100%)	100%	21,6 - 45 Gy (30,6 Gy)	Non	3,1 - 113,6 (32,3)	100%			97,8%			93%		
<i>De Cicco et al. (79)</i>	47	IE (91,5%)	80,6%	34,2 - 50 Gy (36Gy)	Oui (2,3%)	5 - 203 (45)	88,1%	79,90%		100%	100%		75,8%	55,3%	
<i>Hashimoto et al. (80)</i>	78	IE (100%)	100%	30-50Gy (30,6Gy)	Oui (25,6%)	3 - 234 (66)	98,1%		95,30%	100%		100%	88,5%		75,9%
<i>Goda et al. (83)</i>	89	IE (100%)	100%	25-30Gy (25Gy)	Non	12 - 192 (70,8)	95%	91%			97%		76%	64%	
<i>Bayraktar et al. (84)</i>	90	IE (86%)	100%	23,5 – 45Gy (30,6Gy)	Oui (15%)	4,3 – 224,4 (57,5)							73,6%		52,6%

5 CONCLUSION

Le lymphome de MALT des annexes orbitaires est une pathologie d'évolution lente. Issue d'une cellule B mémoire post-germinative, elle prendrait son origine d'une stimulation antigénique chronique, qu'elle soit d'origine infectieuse ou auto-immune. Le lymphome de MALT semble également étroitement corrélé à d'autres hémopathies telles que la maladie de Waldenström ou d'autres lymphomes de la zone marginale. Une recherche plus étendue de la mutation de *MYD88* sur les différentes biopsies des patients de notre cohorte permettrait de renforcer cette hypothèse. Une demande a d'ores et déjà été réalisée pour le patient aux antécédents de maladie de Waldenström, que ce soit sur les biopsies cutanées, orbitaires et médullaires. Les résultats sont actuellement en attente.

Localement, la radiothérapie permet de contrôler efficacement la maladie, avec un contrôle local de 100%. Un seul patient a présenté une récurrence à distance (cutanée) au cours du suivi, 1,57 ans après la fin de la radiothérapie. La survie globale au sein de cette étude n'est que de 65,2% à 5 ans. Ce résultat est à nuancer : l'âge médian de la cohorte de patients est plus élevé que dans d'autres études de la littérature, avec également un âge médian au décès est de 90,08 ans.

Sur le plan dosimétrique, il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative en termes de doses délivrées à l'encéphale ou aux lobes frontaux et temporaux homolatéraux aux orbites traitées, que le plan de traitement utilise des faisceaux coplanaires ou non. Ce résultat pourrait s'expliquer par le faible nombre de plans de traitement analysés dans cette étude.

Enfin, la radiothérapie a globalement bien été tolérée. Les effets secondaires aigus ont été marqués par une conjonctivite, un syndrome sec, une radiodermite et une kératite, tous de grades 1 et 2. La toxicité chronique a été marquée par un syndrome sec et le développement de cataracte de grade 3. Cette dernière est prise en charge de manière efficace par une chirurgie de type phacoémulsification et une surveillance ophtalmologique rapprochée.

Les seules recommandations retrouvées sont celles de la société française d'hématologie de 2009. Le traitement premier en cas de sérologie *Chlamydia psittaci* positive est une antibiothérapie de type cycline. La radiothérapie aurait sa place dans les formes localisées avec sérologie *Chlamydia psittaci* négative ou positive précédemment traitées par antibiothérapie et résistantes à la chimiothérapie. Ici, comme pour les précédentes études publiées dans la littérature, la radiothérapie des lymphomes de MALT des annexes orbitaires est une thérapeutique efficace entraînant des effets secondaires acceptables. On pourrait donc la considérer comme le traitement de seconde ligne après échec d'une antibiothérapie, même en cas de maladie plus disséminée selon le contexte. Dans tous les cas, chaque dossier doit être discuté en RCP en fonction de la symptomatologie développée par le patient, de son état général et de ses antécédents, ainsi que de sa volonté.

6 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Murphy K, Travers P, Walport M, Janeway C. *Janeway's immunobiology*. 8th ed. New York: Garland Science; 2012. 868 p.
2. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins SL, Cotran RS, éditeurs. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. 1525 p.
3. Felman P, Gentilhomme O. *Atlas de cytopathologie ganglionnaire*. Paris: Arnette; 1997.
4. Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri AJM. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin*. avr 2016;66(2):153-71.
5. Cesta MF. Normal structure, function, and histology of mucosa-associated lymphoid tissue. *Toxicol Pathol*. 2006;34(5):599-608.
6. 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. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
7. Netter FH. *Atlas d'anatomie humaine* [Internet]. Issy-les-Moulineaux [France: Elsevier Masson; 2011 [cité 5 août 2017]. Disponible sur: <http://site.ebrary.com/id/10540215>
8. Polycopié national du collège des ophtalmologistes universitaires de France | Société Française d'Ophtalmologie [Internet]. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: <http://www.sfo.asso.fr/professionnels/polycopie-national-du-college-des-ophtalmologistes-universitaires-de-france>
9. Ducasse A. Anatomie et vascularisation de l'orbite. *EMC - Ophtalmol*. janv 2013;10(1):1-23.
10. Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood*. 16 juill 2009;114(3):501-10.
11. Ducasse A, Merol JC, Bonnet F, Litré F, Arndt C, Larré I. [Adult orbital tumors]. *J Fr Ophtalmol*. avr 2016;39(4):387-99.
12. Ferreri AJM, Dolcetti R, Du M-Q, Doglioni C, Resti AG, Politi LS, et al. Ocular adnexal MALT lymphoma: an intriguing model for antigen-driven lymphomagenesis and microbial-targeted therapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mai 2008;19(5):835-46.
13. Quéro L, Hennequin C, Amorim S, Guillerme S, Ruskoné-Fourmestreaux A, Thieblemont C. [Radiotherapy for localized gastric and orbital MALT lymphomas]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. oct 2016;20(6-7):543-6.
14. Weltgesundheitsorganisation, Swerdlow SH, International Agency for Research on Cancer, éditeurs. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: [... reflects the views of a working group that convened for an Editorial and Consensus Conference at the International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, October 25 - 27, 2007]*. 4. ed. Lyon: Internat. Agency for Research on Cancer; 2008. 439 p. (World Health Organization classification of tumours).
15. Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*. 28 avr 2016;127(17):2082-92.
16. Jonak C, Troch M, Kiesewetter B, Lukas J, Müllauer L, Jäger U, et al. Subcutaneous dissemination pattern in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Haematologica*. mai 2012;97(5):766-70.

17. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li Y-X, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2015;92(1):11-31.
18. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, Moullet I, Bouafia F, Felman P, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood.* 1 févr 2000;95(3):802-6.
19. Fiche_Ornithose-psittacose.pdf [Internet]. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/dms/eficatt/FicheEficatt/EFICATT_Ornithose-psittacose-2/Fiche_Ornithose-psittacose.pdf
20. Ferreri AJM, Guidoboni M, Ponzoni M, De Conciliis C, Dell'Oro S, Fleischhauer K, et al. Evidence for an association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst.* 21 avr 2004;96(8):586-94.
21. Chanudet E, Zhou Y, Bacon CM, Wotherspoon AC, Müller-Hermelink H-K, Adam P, et al. *Chlamydia psittaci* is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions. *J Pathol.* juill 2006;209(3):344-51.
22. Husain A, Roberts D, Pro B, McLaughlin P, Esmali B. Meta-analyses of the association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphoma and the response of ocular adnexal lymphoma to antibiotics. *Cancer.* 15 août 2007;110(4):809-15.
23. Ferreri AJM, Ponzoni M, Guidoboni M, Resti AG, Politi LS, Cortelazzo S, et al. Bacteria-eradicating therapy with doxycycline in ocular adnexal MALT lymphoma: a multicenter prospective trial. *J Natl Cancer Inst.* 4 oct 2006;98(19):1375-82.
24. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Andriani A, De Francesco V, Ierardi E, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* févr 2010;8(2):105-10.
25. 10. Lymphomes gastro-intestinaux | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 8 août 2017]. Disponible sur: <http://www.snfge.org/content/10-lymphomes-gastro-intestinaux>
26. REFERENTIEL_SFH_2008_2009.pdf [Internet]. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL_SFH_2008_2009.pdf
27. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer.* 15 oct 1983;52(8):1410-6.
28. Brousse N, Bruneau J, Hermine O, Gaulard P, Mascarel A de. Pathologie lymphoïde les lymphomes et leurs diagnostics différentiels. Montpellier: Sauramps médical; 2014.
29. Académie Internationale de Pathologie - Division Française [Internet]. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: <http://www.francepathol.org/boutique/fiche.cfm?num=317&type=bulletins&css=boutique>
30. Sullivan TJ, Valenzuela AA. Imaging features of ocular adnexal lymphoproliferative disease. *Eye Lond Engl.* oct 2006;20(10):1189-95.
31. Valenzuela AA, Allen C, Grimes D, Wong D, Sullivan TJ. Positron emission tomography in the detection and staging of ocular adnexal lymphoproliferative disease. *Ophthalmology.* déc 2006;113(12):2331-7.
32. Hui K-H, Pfeiffer ML, Esmali B. Value of positron emission tomography/computed tomography in diagnosis and staging of primary ocular and orbital tumors. *Saudi J Ophthalmol Off J Saudi Ophthalmol Soc.* oct 2012;26(4):365-71.

33. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* nov 1971;31(11):1860-1.
34. Rath S, Connors JM, Dolman PJ, Rootman J, Rootman DB, White VA. Comparison of American Joint Committee on Cancer TNM-based staging system (7th edition) and Ann Arbor classification for predicting outcome in ocular adnexal lymphoma. *Orbit Amst Neth.* févr 2014;33(1):23-8.
35. Thieblemont C. Les lymphomes de MALT des annexes oculaires [Internet]. 2016 [cité 5 août 2017]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/correspondances-onco-hematologie/lymphomes-malt-annexes-oculaires>
36. Annibaldi O, Sabatino F, Mantelli F, Olimpieri OM, Bonini S, Avvisati G. Review article: Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma of ocular adnexa. Biology and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* avr 2016;100:37-45.
37. Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the radiologist. Philadelphia, Pa. etc.: Wolters Kluwer Health : Lippincott Williams and Wilkins; 2012.
38. Lett JT, éditeur. Relative radiation sensitivities of human organ systems. [1]: [...]. Orlando: Acad. Press; 1987. (Advances in radiation biology).
39. Rubin P, Casarett GW. Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy. *Cancer.* oct 1968;22(4):767-78.
40. Fertil B, Malaise EP. Intrinsic radiosensitivity of human cell lines is correlated with radioresponsiveness of human tumors: analysis of 101 published survival curves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* sept 1985;11(9):1699-707.
41. Deschavanne PJ, Fertil B. A review of human cell radiosensitivity in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 1996;34(1):251-66.
42. Kamath SS, Marcus RB, Lynch JW, Mendenhall NP. The impact of radiotherapy dose and other treatment-related and clinical factors on in-field control in stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 1999;44(3):563-8.
43. Hoskin PJ, Díez P, Gallop-Evans E, Syndikus I, Bates A, Bayne M, et al. Recommendations for Radiotherapy Technique and Dose in Extra-nodal Lymphoma. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* janv 2016;28(1):62-8.
44. Thariat J, Racadot S, Pointreau Y, Boisselier P, Grange J-D, Graff P, et al. [Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancers: Dose effects on the ocular, orbital and eyelid structures]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* oct 2016;20(6-7):467-74.
45. Marchand V, Dendale R. [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: eye structures]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* juill 2010;14(4-5):277-83.
46. Jeganathan VSE, Wirth A, MacManus MP. Ocular risks from orbital and periorbital radiation therapy: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2011;79(3):650-9.
47. CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf [Internet]. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
48. Esik O, Ikeda H, Mukai K, Kaneko A. A retrospective analysis of different modalities for treatment of primary orbital non-Hodgkin's lymphomas. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* janv 1996;38(1):13-8.
49. Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, Sekiguchi N, Maruyama D, Kim SW, et al. Long-term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* janv 2006;17(1):135-40.

50. Ferreri AJM, Govi S, Pasini E, Mappa S, Bertoni F, Zaja F, et al. *Chlamydomydia psittaci* eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexal lymphoma: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2012;30(24):2988-94.
51. Ferreri AJM, Sassone M, Kiesewetter B, Govi S, Scarfò L, Donadoni G, et al. High-dose clarithromycin is an active monotherapy for patients with relapsed/refractory extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): the HD-K phase II trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. août 2015;26(8):1760-5.
52. Kiesewetter B, Lukas J, Kuchar A, Mayerhoefer ME, Müllauer L, Raderer M. Clarithromycin Leading to Complete Remission in the First-Line Treatment of Ocular Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2015;33(35):e130-132.
53. Song E-K, Kim S-Y, Kim TM, Lee K-W, Yun T, Na I-I, et al. Efficacy of chemotherapy as a first-line treatment in ocular adnexal extranodal marginal zone B-cell lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. févr 2008;19(2):242-6.
54. Ben Simon GJ, Cheung N, McKelvie P, Fox R, McNab AA. Oral chlorambucil for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the orbit. *Ophthalmology*. juill 2006;113(7):1209-13.
55. Savino G, Battendieri R, Balia L, Colucci D, Larocca LM, Laurenti L, et al. Evaluation of intraorbital injection of rituximab for treatment of primary ocular adnexal lymphoma: a pilot study. *Cancer Sci*. août 2011;102(8):1565-7.
56. Ferreri AJM, Govi S, Colucci A, Crocchiolo R, Modorati G. Intralesional rituximab: a new therapeutic approach for patients with conjunctival lymphomas. *Ophthalmology*. janv 2011;118(1):24-8.
57. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, López-Guillermo A, Bouabdallah R, Coiffier B, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2013;31(5):565-72.
58. Troch M, Kiesewetter B, Willenbacher W, Willenbacher E, Zebisch A, Linkesch W, et al. Rituximab plus subcutaneous cladribine in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a phase II study by the Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie. *Haematologica*. févr 2013;98(2):264-8.
59. Kiesewetter B, Mayerhoefer ME, Lukas J, Zielinski CC, Müllauer L, Raderer M. Rituximab plus bendamustine is active in pretreated patients with extragastric marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *Ann Hematol*. févr 2014;93(2):249-53.
60. Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. [Delineation of organs at risk and dose constraints]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. sept 2016;20 Suppl:S36-60.
61. Masson E. Difficultés d'interprétation histologique dans le diagnostic entre lymphomes et modifications réactionnelles et/ou inflammatoires en pathologie ganglionnaire [Internet]. EM-Consulte. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/187383/article/difficultes-dinterpretation-histologique-dans-le-d>
62. Insuasti-Beltran G, Gale JM, Wilson CS, Foucar K, Czuchlewski DR. Significance of MYD88 L265P Mutation Status in the Subclassification of Low-Grade B-Cell Lymphoma/Leukemia. *Arch Pathol Lab Med*. août 2015;139(8):1035-41.
63. Martinez-Lopez A, Curiel-Olmo S, Mollejo M, Cereceda L, Martinez N, Montes-Moreno S, et al. MYD88 (L265P) somatic mutation in marginal zone B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. mai 2015;39(5):644-51.
64. Arcaini L, Rossi D, Paulli M. Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. *Blood*. 28 avr 2016;127(17):2072-81.

65. Kobayashi Y, Kimura K, Fujitsu Y, Shinkawa K, Muta H, Sonoda K-H. Methotrexate-associated orbital lymphoproliferative disorder in a patient with rheumatoid arthritis: a case report. *Jpn J Ophthalmol.* mai 2016;60(3):212-8.
66. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* juin 2004;50(6):1740-51.
67. Teixeira Mendes LS, Wotherspoon A. Marginal zone lymphoma: Associated autoimmunity and auto-immune disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* juin 2017;30(1-2):65-76.
68. SFEndocrino [Internet]. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article/397/item-242-ndash-hemochromatose>
69. Aigelsreiter A, Leitner E, Deutsch AJA, Kessler HH, Stelzl E, Beham-Schmid C, et al. Chlamydia psittaci in MALT lymphomas of ocular adnexals: the Austrian experience. *Leuk Res.* août 2008;32(8):1292-4.
70. Verminnen K, Duquenne B, De Keukeleire D, Duim B, Pannekoek Y, Braeckman L, et al. Evaluation of a Chlamydia psittaci infection diagnostic platform for zoonotic risk assessment. *J Clin Microbiol.* janv 2008;46(1):281-5.
71. Harkinezhad T, Verminnen K, De Buyzere M, Rietzschel E, Bekaert S, Vanrompay D. Prevalence of Chlamydia psittaci infections in a human population in contact with domestic and companion birds. *J Med Microbiol.* sept 2009;58(Pt 9):1207-12.
72. Le Corre A, El Chehab H, De Revel T, Burelle X, Margery J, Dot J-M, et al. [PET-scan in orbital Malt lymphoma and its value in diagnosis and management: a series of four cases]. *J Fr Ophtalmol.* mai 2010;33(5):299-306.
73. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juill 2011;100(1):86-92.
74. Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, Smith P, Robinson M, Gallop-Evans E, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* avr 2014;15(4):457-63.
75. Zhou P, Ng AK, Silver B, Li S, Hua L, Mauch PM. Radiation therapy for orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 nov 2005;63(3):866-71.
76. Le QT, Eulau SM, George TI, Hildebrand R, Warnke RA, Donaldson SS, et al. Primary radiotherapy for localized orbital MALT lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2002;52(3):657-63.
77. Woolf DK, Kuhan H, Shoffren O, Akinnawo EM, Sivagurunathan B, Boyce H, et al. Outcomes of primary lymphoma of the ocular adnexa (orbital lymphoma) treated with radiotherapy. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* mars 2015;27(3):153-9.
78. Son SH, Choi BO, Kim GW, Yang SW, Hong YS, Choi IB, et al. Primary radiation therapy in patients with localized orbital marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT Lymphoma). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2010;77(1):86-91.
79. De Cicco L, Cella L, Liuzzi R, Solla R, Farella A, Punzo G, et al. Radiation therapy in primary orbital lymphoma: a single institution retrospective analysis. *Radiat Oncol Lond Engl.* 7 déc 2009;4:60.
80. Hashimoto N, Sasaki R, Nishimura H, Yoshida K, Miyawaki D, Nakayama M, et al. Long-term outcome and patterns of failure in primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2012;82(4):1509-14.
81. Prokofyeva E, Wegener A, Zrenner E. Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review. *Acta Ophthalmol (Copenh).* août 2013;91(5):395-405.

82. Cho W-K, Lee S-E, Paik J-S, Cho S-G, Yang S-W. Risk potentiality of frontline radiotherapy associated cataract in primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Korean J Ophthalmol KJO*. août 2013;27(4):243-8.
83. Goda JS, Le LW, Lapperriere NJ, Millar B-A, Payne D, Gospodarowicz MK, et al. Localized orbital mucosa-associated lymphoma tissue lymphoma managed with primary radiation therapy: efficacy and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2011;81(4):e659-666.
84. Bayraktar S, Bayraktar UD, Stefanovic A, Lossos IS. Primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT): single institution experience in a large cohort of patients. *Br J Haematol*. janv 2011;152(1):72-80.

7 RESUME

Introduction : Le lymphome de la zone marginale développé à partir du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) des annexes orbitaires est un lymphome de bas grade d'évolution lente. L'objectif de ce travail est d'appréhender son histoire naturelle, sa radio-curabilité (et effets secondaires) et son pronostic.

Matériels et méthodes : Etude mono-centrique, rétrospective, incluant tous patients présentant un lymphome de MALT des annexes orbitaires irradiées au centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers. L'ensemble des caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et dosimétriques ont été recueillies. La survie globale, le contrôle local et le contrôle à distance ont été estimés selon la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats : 18 patients consécutifs traités de janvier 2002 à décembre 2016 ont été inclus. 13 sont de stade IE. L'âge médian est de 73,74ans. La dose médiane de radiothérapie est de 30Gy (15 fractions de 2Gy). Avec une médiane de suivi de 3,65ans (1,18 à 7,38ans), le contrôle local et la survie globale à 5 ans sont de 100% et 65,2%. Un seul patient a présenté une récurrence à distance. Pour les principaux effets secondaires aigus, il y a eu 6 conjonctivites, 11 syndromes secs, 10 radiodermites et 6 kératites, tous de grades 1 et 2. La toxicité chronique a été marquée par 11 syndromes secs et le développement de 10 cataractes de grade 3.

Conclusion : La radiothérapie permet un excellent contrôle local et à distance de la maladie, avec une toxicité aiguë et chronique très faible, sans toxicité de grade 3 sauf cataracte.

Mots clés :

Radiothérapie, lymphome de MALT, annexes orbitaires.

8 SERMENT



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Introduction : Le lymphome de la zone marginale développé à partir du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) des annexes orbitaires est un lymphome de bas grade d'évolution lente. L'objectif de ce travail est d'appréhender son histoire naturelle, sa radio-curabilité (et effets secondaires) et son pronostic.

Matériels et méthodes : Etude mono-centrique, rétrospective, incluant tous patients présentant un lymphome de MALT des annexes orbitaires irradiées au centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers. L'ensemble des caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et dosimétriques ont été recueillies. La survie globale, le contrôle local et le contrôle à distance ont été estimés selon la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats : 18 patients consécutifs traités de janvier 2002 à décembre 2016 ont été inclus. 13 sont de stade IE. L'âge médian est de 73,74ans. La dose médiane de radiothérapie est de 30Gy (15 fractions de 2Gy). Avec une médiane de suivi de 3,65ans (1,18 à 7,38ans), le contrôle local et la survie globale à 5 ans sont de 100% et 65,2%. Un seul patient a présenté une récurrence à distance. Pour les principaux effets secondaires aigus, il y a eu 6 conjonctivites, 11 syndromes secs, 10 radiodermes et 6 kératites, tous de grades 1 et 2. La toxicité chronique a été marquée par 11 syndromes secs et le développement de 10 cataractes de grade 3.

Conclusion : La radiothérapie permet un excellent contrôle local et à distance de la maladie, avec une toxicité aiguë et chronique très faible, sans toxicité de grade 3 sauf cataracte.

Mots clés :

Radiothérapie, lymphome de MALT, annexes orbitaires.