

Une nouvelle classification des lymphomes, selon l'étiologie

Rôle des agents infectieux

Nicole Brousse – Hôpital Necker Paris

Avec la participation de P. Gaulard et A. de Mascarel

Pathogénie des lymphomes

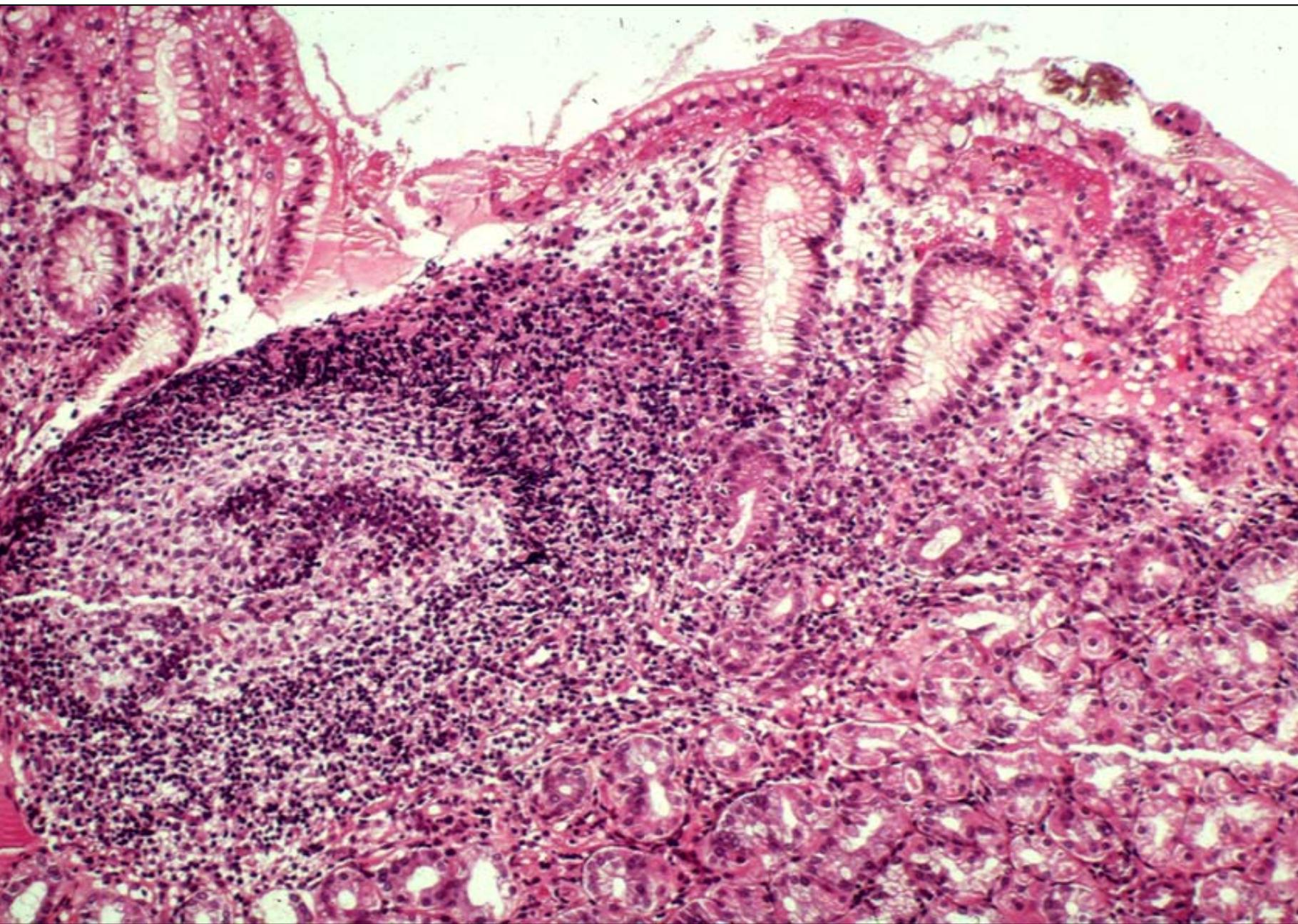
- Rôle des facteurs environnementaux
- **Agents infectieux :**
 - Transformation lymphoïde **directe** : EBV et HHV8
 - Infection chronique puis prolifération clonale : *H.Pylori* : lymphomagenèse **indirecte**

Lymphomes - Epidémiologie

- Flore gastro-intestinale
 - *Helicobacter pylori* et lymphome de l'estomac
 - *Campylobacter jejuni* et IPSID
- Bactéries : *Borrelia Burgdorfei* et lymphome cutané
- Hypothèse virale
 - virus du groupe herpès
 - **EBV** (lymphome, maladie de Hodgkin)
 - virus herpès-6 humain (HHV-6)
 - HHV-8 (lymphome des séreuses)
 - HIV (+ EBV et HHV-8)
 - HTLV-1 et leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL)
 - HCV

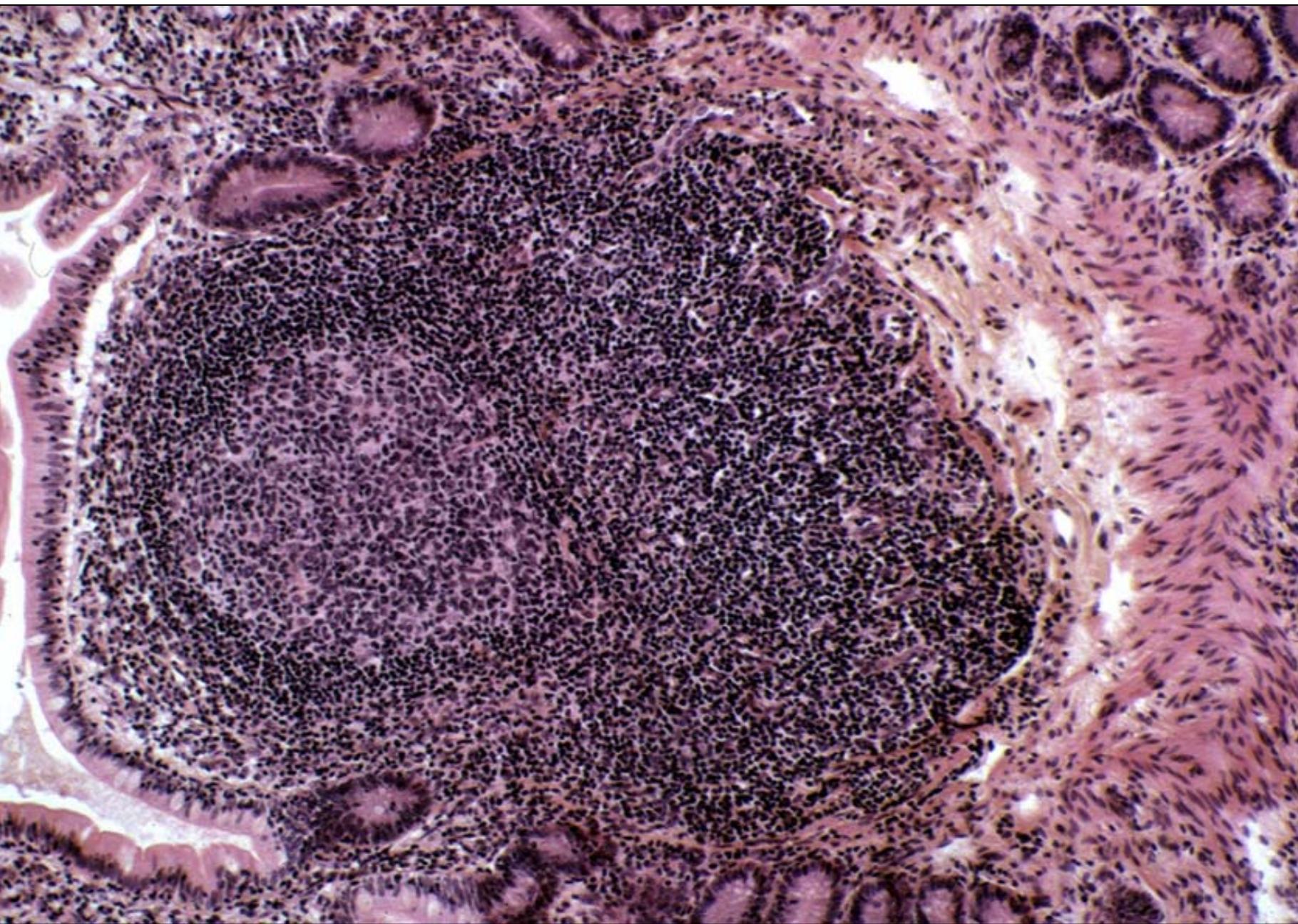
Lymphome gastrique et *Helicobacter pylori*

- Estomac normal : dépourvu de tissu lymphoïde
- *HP* : gastrite chronique active : follicules lymphoïdes
- lymphome



ORIGINE

- Cellule lymphoïde B située dans l'épithélium et le dôme surplombant les follicules lymphoïdes (zone externe de la couronne des follicules)



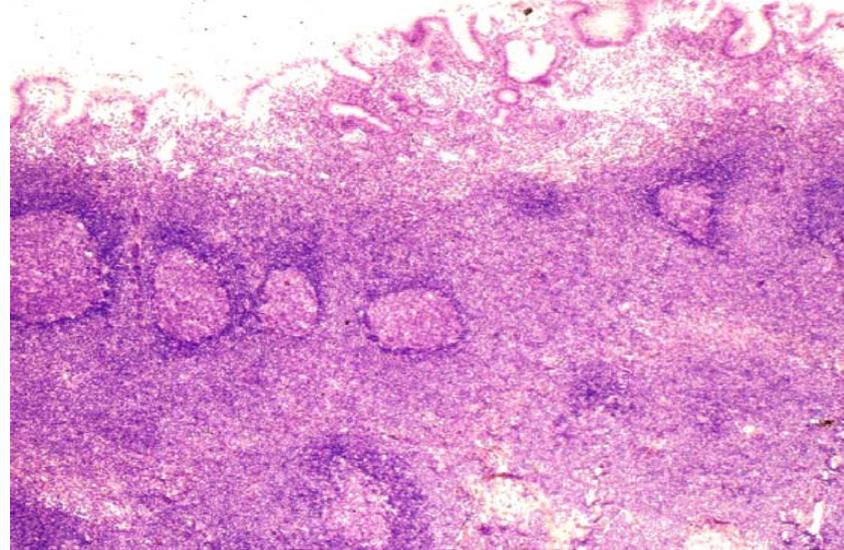
Lymphome et infection

origine : zone marginale

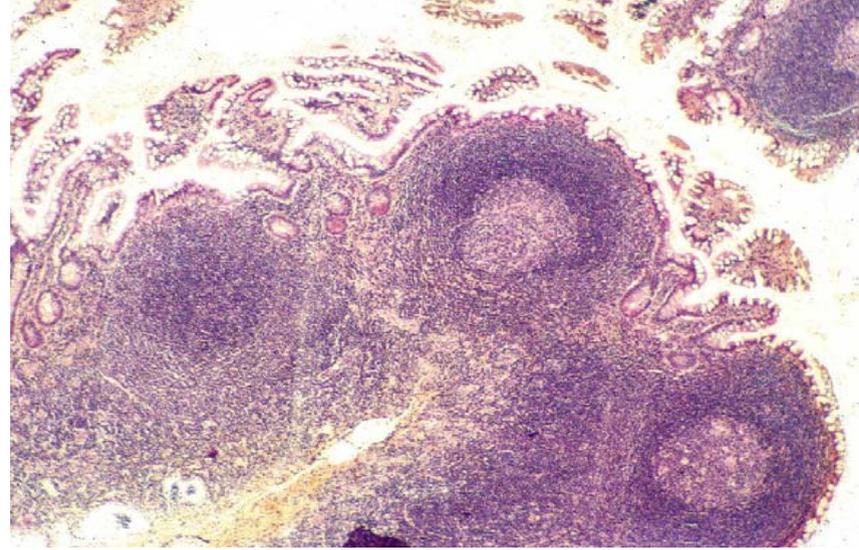
- Zone marginale : présente dans le MALT et dans la rate
- Les cellules B de la zone marginale :
 - participent aux réponses immunitaires « innées » contre les agents pathogènes
 - sont impliquées dans les réponses T indépendantes

Lymphomes B des zones marginales extra-ganglionnaires

- **Lymphome de faible malignité du MALT
(ex : estomac)**
- **Cellules de la zone marginale ("centrocyte-like")**
- **Lésions lympho-épithéliales** : infiltration de l'épithélium par les cellules lymphoïdes
- **Immunophénotype**
 - SIgM+, SIgD-, cIg+
 - CD5-, CD10-, bcl-6-, CD23-, CD11c_±



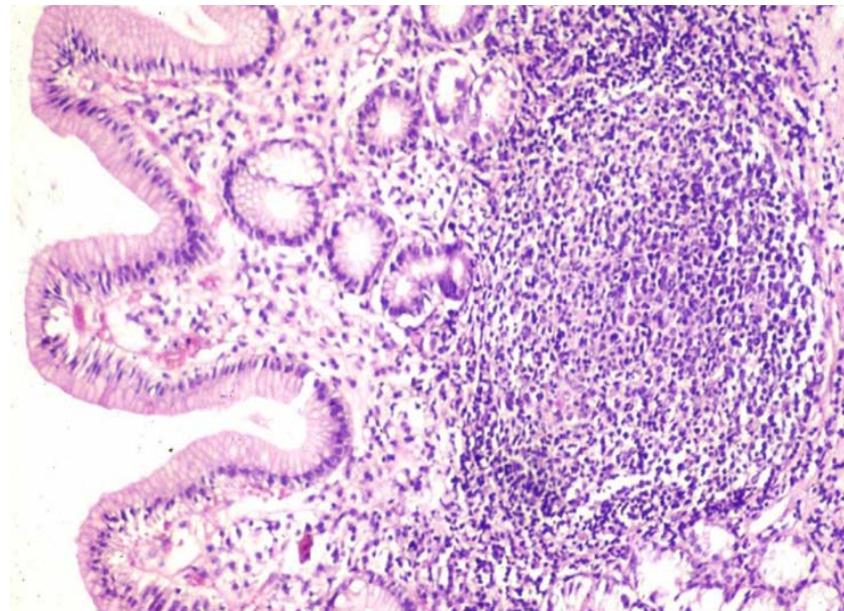
Prolifération lymphoïde avec follicules activés



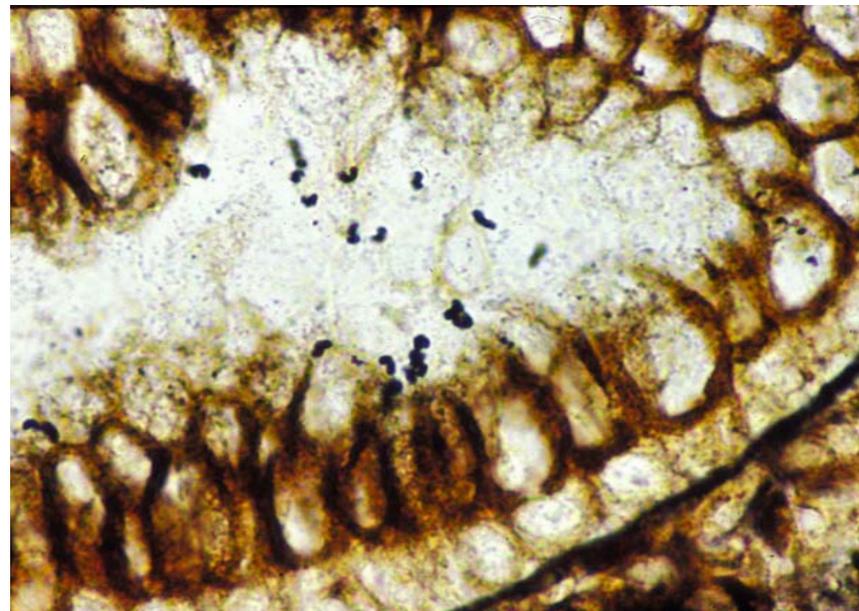
Plaque de Peyer

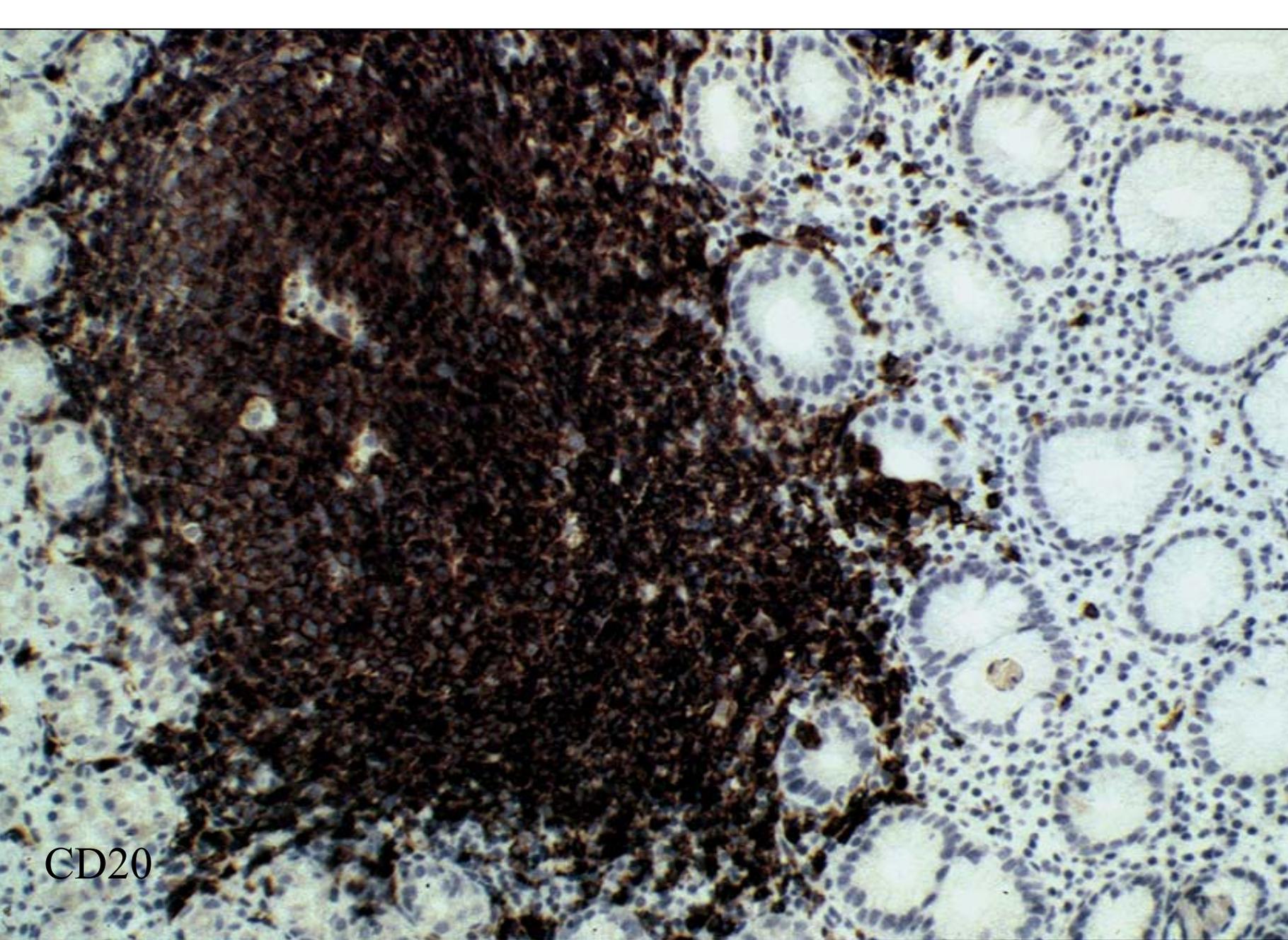
Lymphome du malt gastrique

Gastrite folliculaire

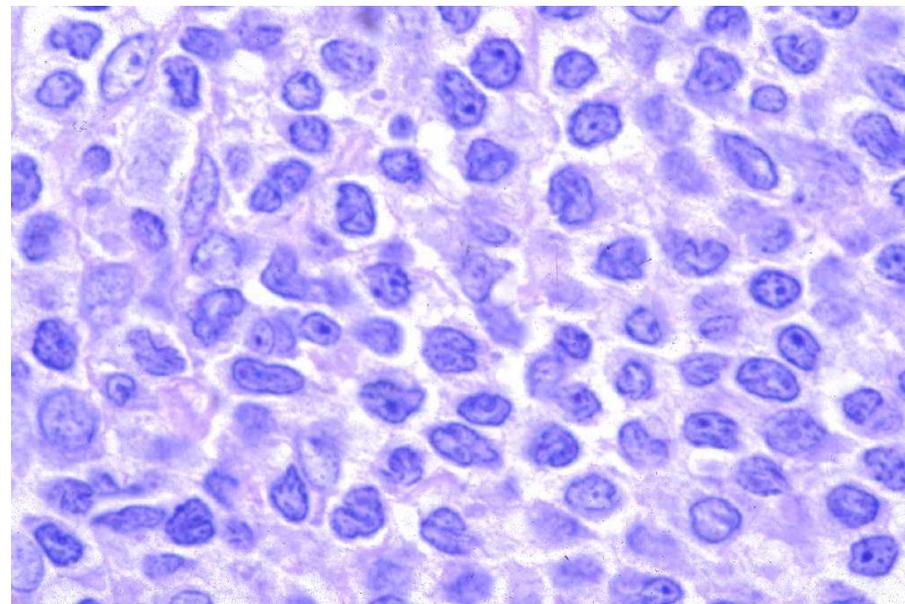
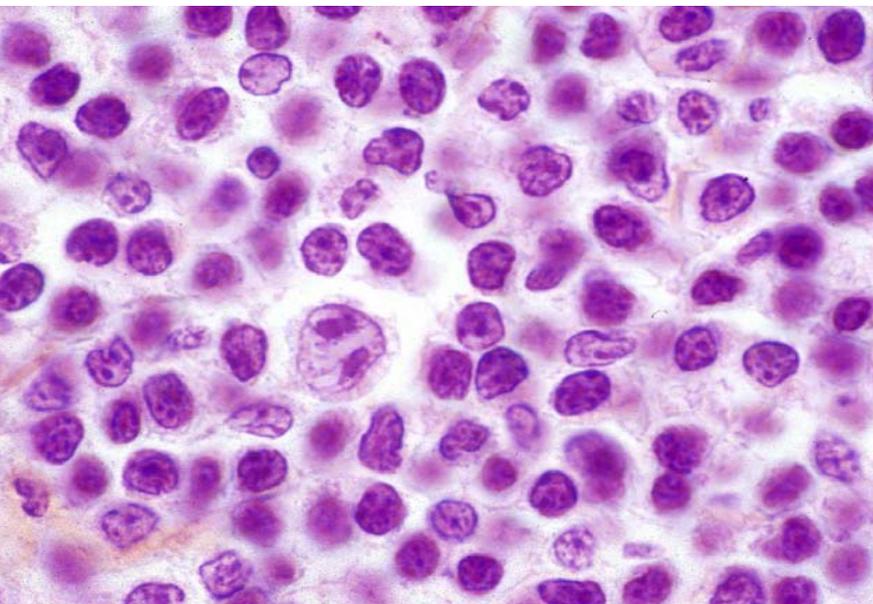


Hélicobacter Pylori (Warthin Starry)

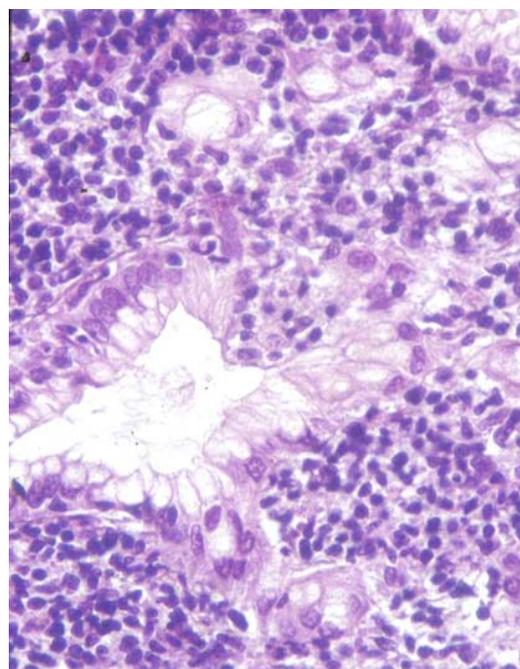
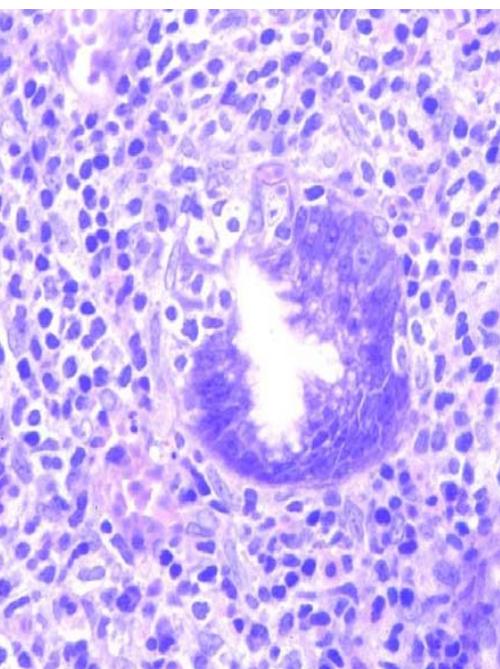




CD20



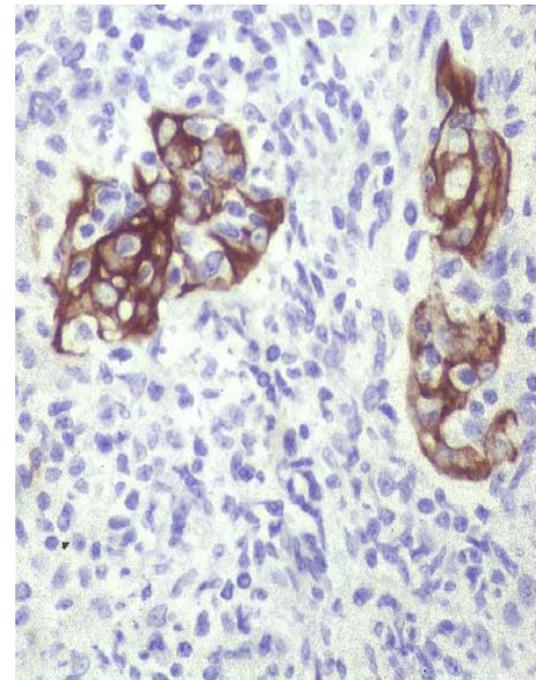
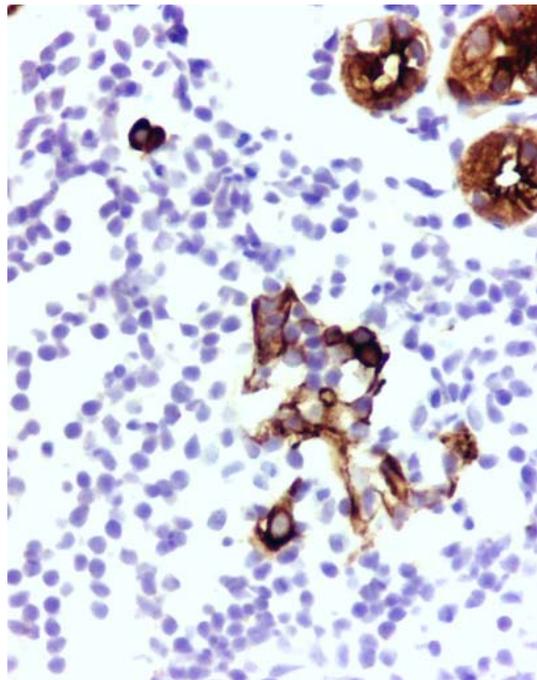
Lymphome du Malt gastrique
CCL à cytoplasme clair, noyau irrégulier,
cellules activées



LLE
nids intra-épithélieux de CCL.

LLE mieux mis en évidence
avec la cytokératine.

Lymphome **du** **malt** **gastrique.**

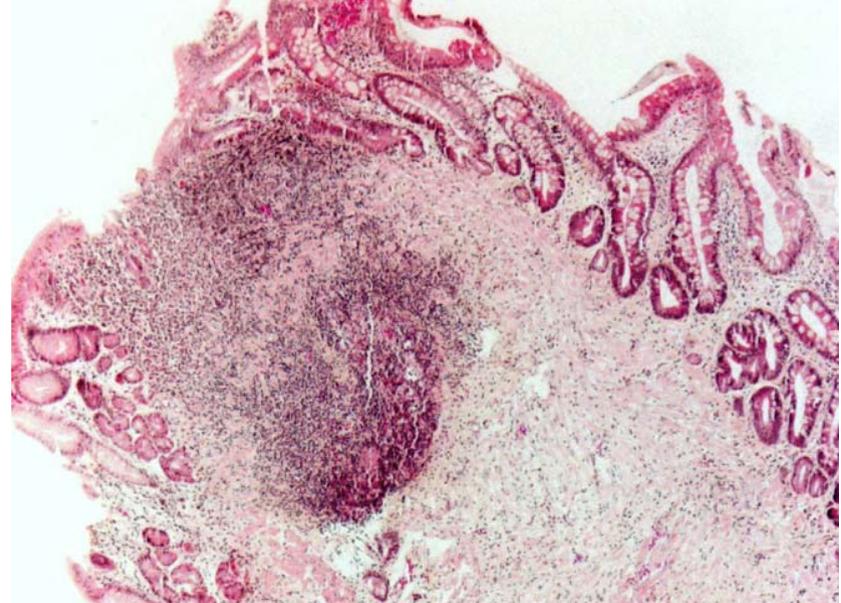
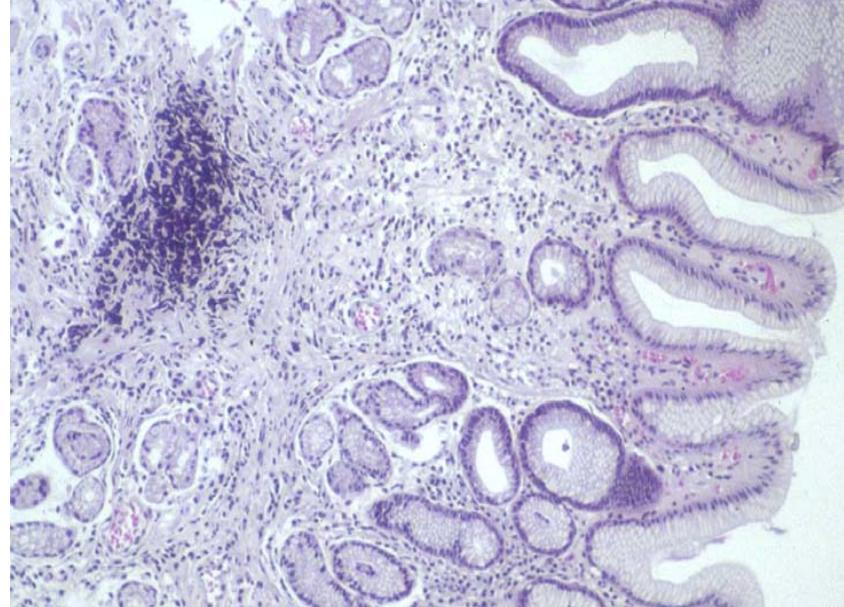


Lymphome gastrique du Malt de faible malignité : protocole thérapeutique

- Bilan d'extension :
 - Biopsies, BM, écho-endoscopie
- Traitement éradicateur *H. pylori*
- Contrôle à 2, 6, 12 mois
- Si régression : surveillance
- Si persistance ou aggravation : chirurgie ou chimiothérapie
- Survie : 90% à 5 ans ; 75% à 10 ans

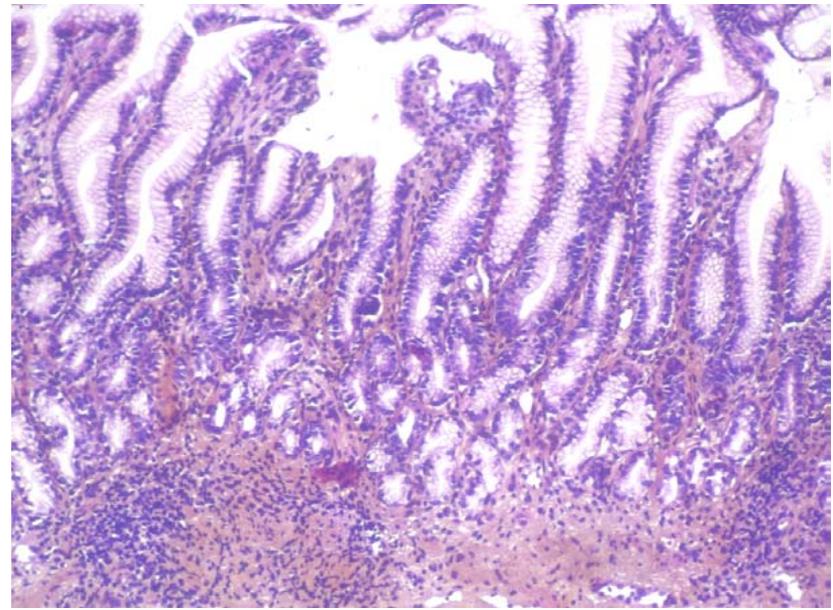
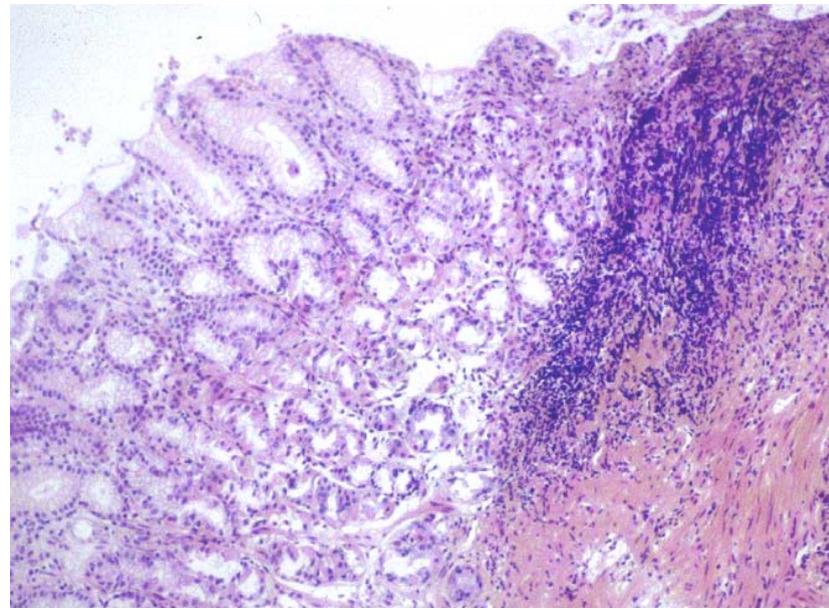
Score de Wotherspoon

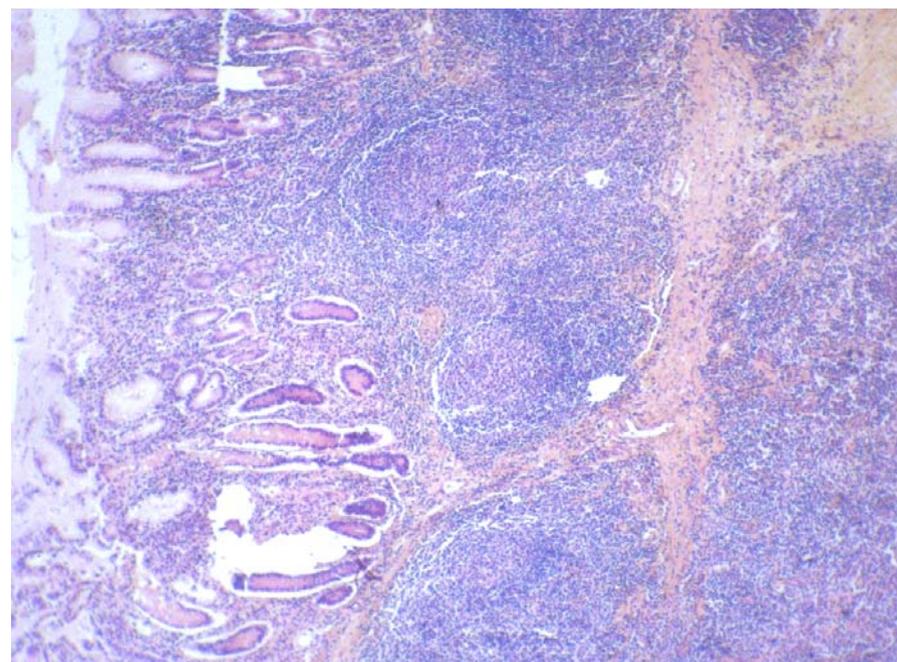
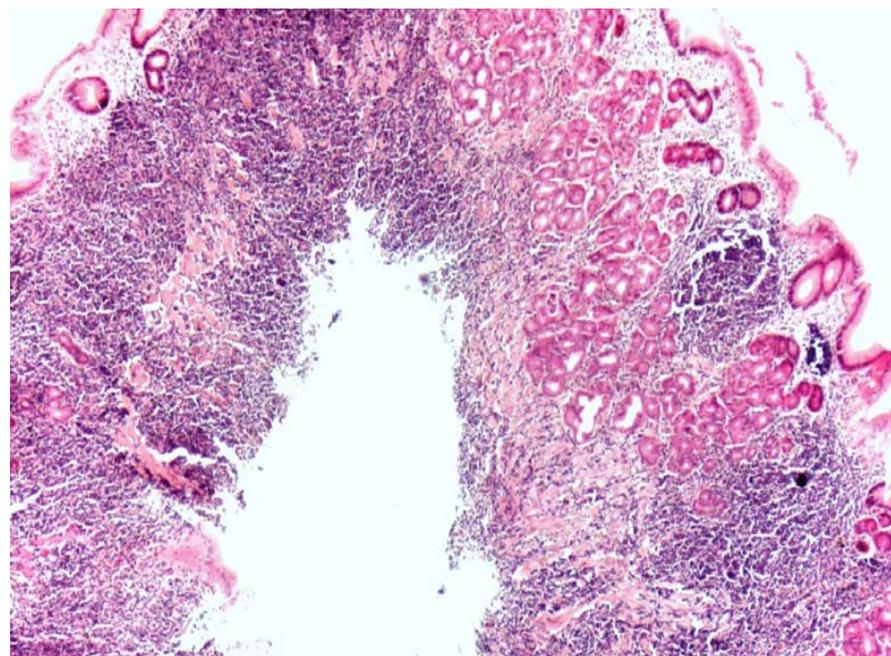
Grade	Description
0	Normal
1	Gastrite chronique active
2	Hyperplasie lymphoïde folliculaire
3	Infiltrat lymphoïde suspect du chorion, probablement réactionnel
4	Infiltrat lymphoïde suspect du chorion, probablement tumoral
5	Lymphome B de bas grade de type Malt



Maladie résiduelle minime probable

Amas de cellules lymphoïdes ou nodule lymphoïde dans un chorion fibreux





**Maladie résiduelle répondant au traitement :
infiltrat lymphoïde dense, chorion fibreux**

Maladie des chaînes alpha

= Prolifération diffuse du système lymphoïde B du tube digestif, (grêle : duodénum, jéjunum, parfois estomac et côlon) sans intervalle de la muqueuse saine

————→ maladie immuno-proliférative de l'intestin grêle (IPSID)

Activation immunitaire anormale par stimulation Ag intra-luminale

- Cellules B : IgA : IPSID, M. Chaînes α
synthèse d'une chaîne lourde α anormale
- Cellules T : maladie cœliaque



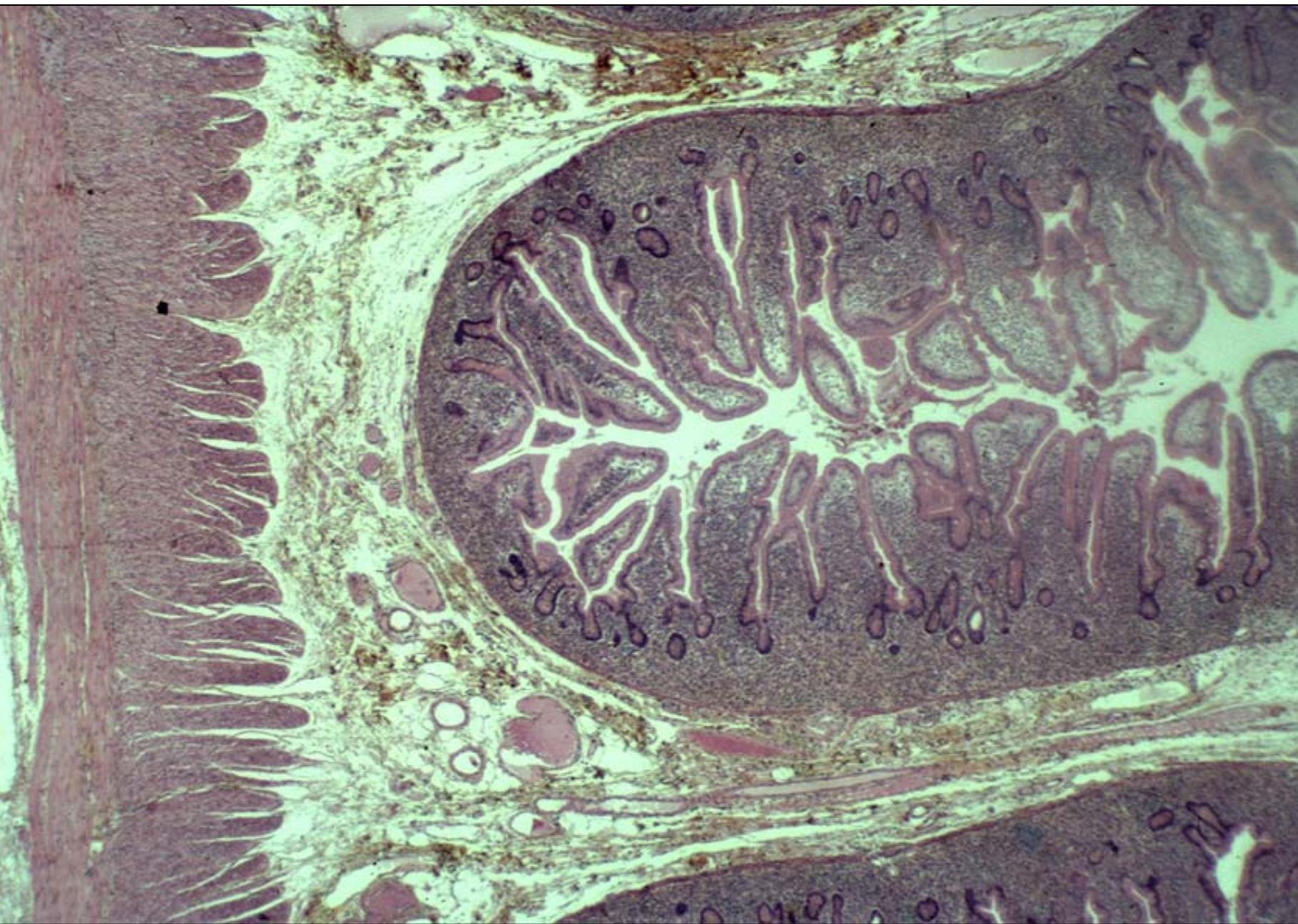
Maladie des chaînes alpha

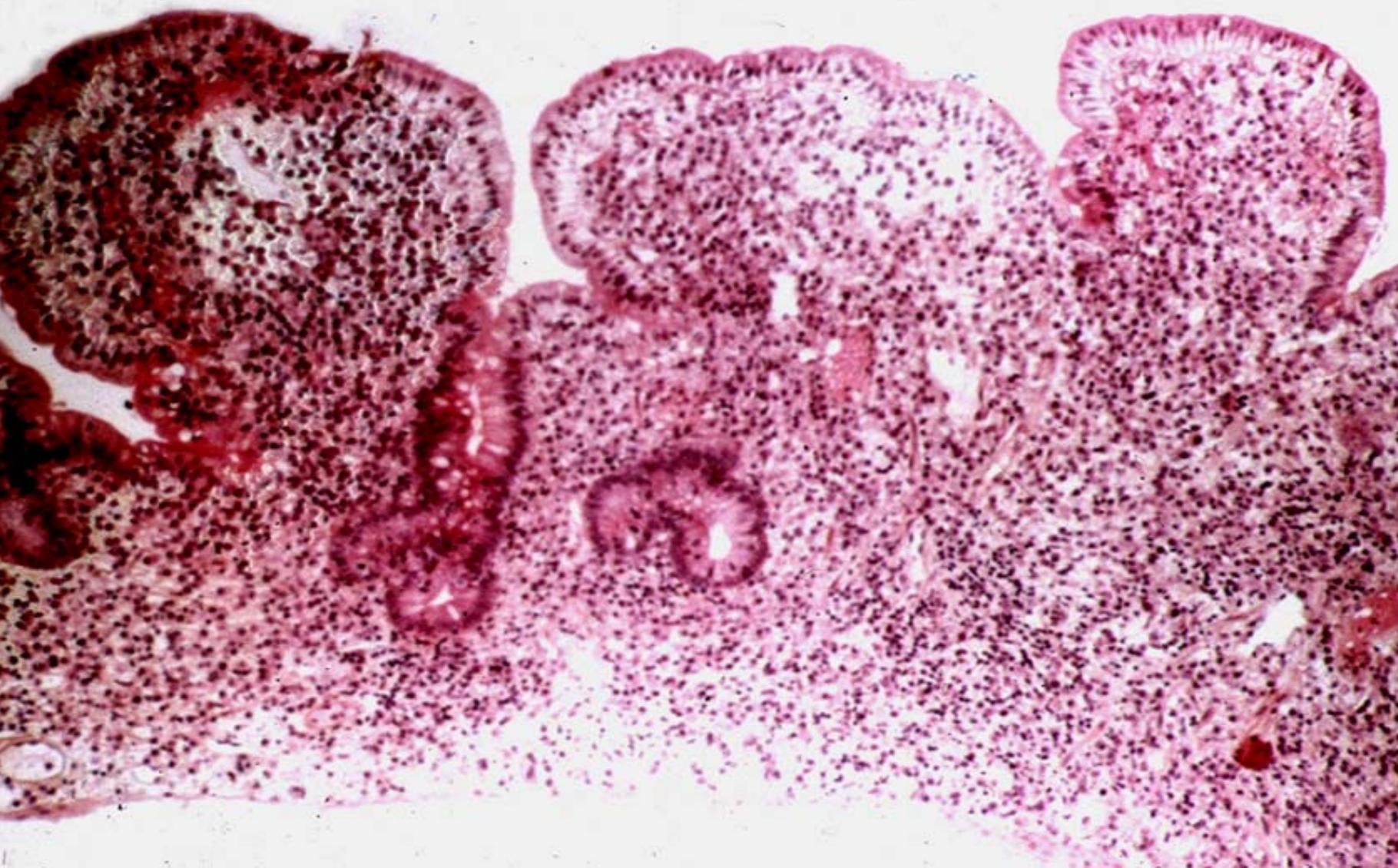
3 stades histologiques :

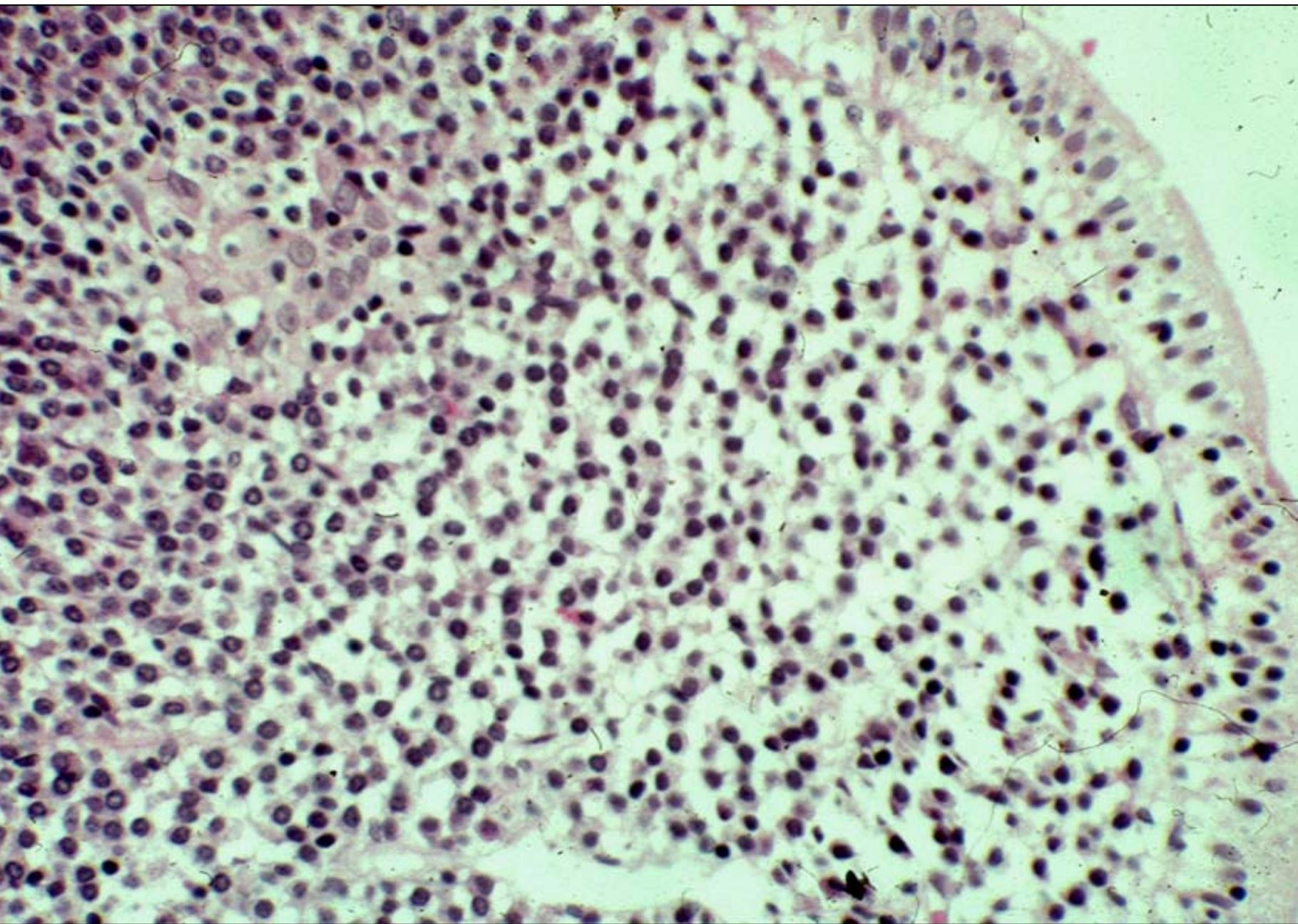
- Stade A : infiltrat intra-muqueux, «non invasif», diffus
= plasmocytes «matures»
- Stade B : aspect intermédiaire = infiltrat invasif et polymorphe
- Stade C : lymphome immunoblastique

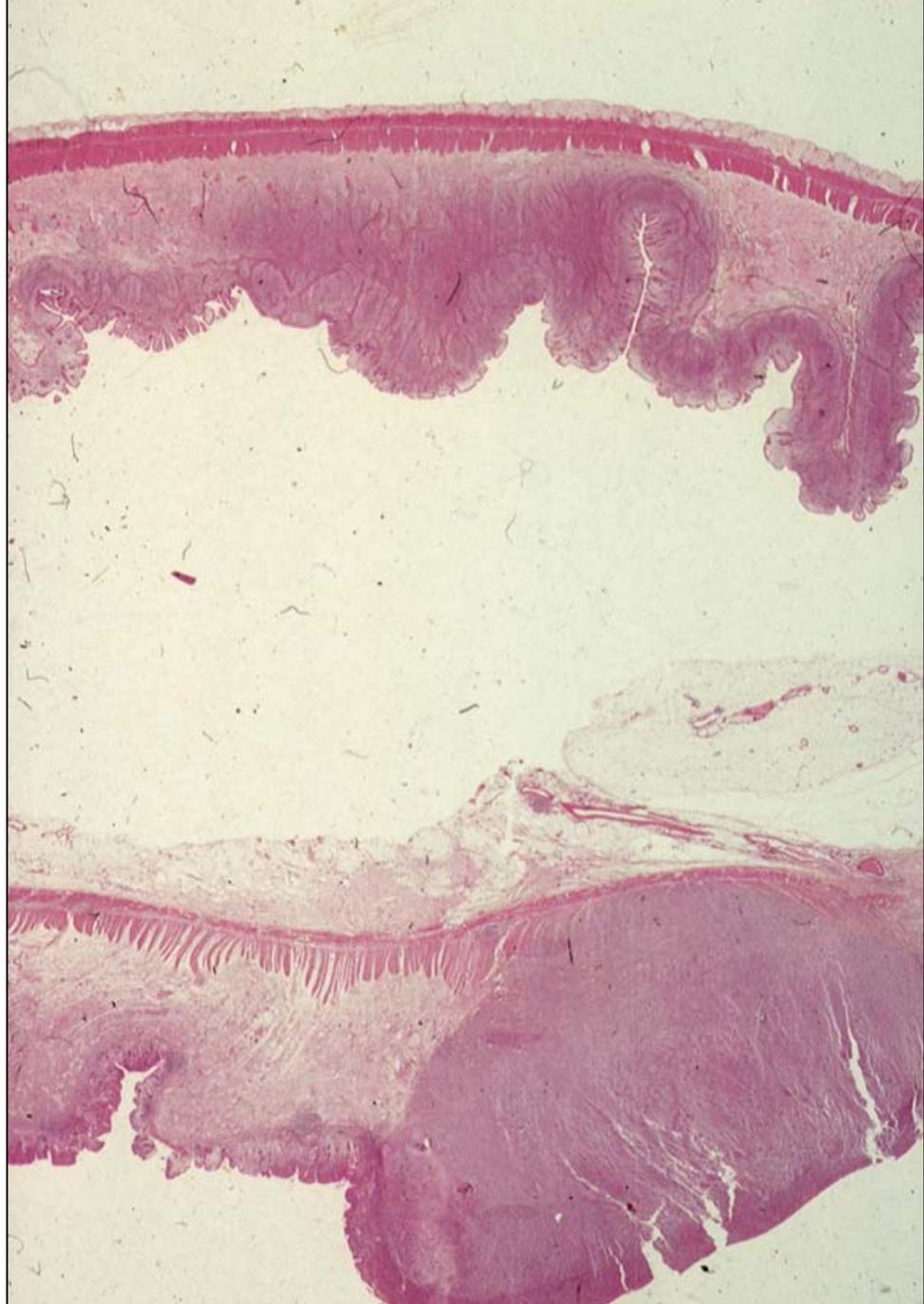
Les 3 stades peuvent

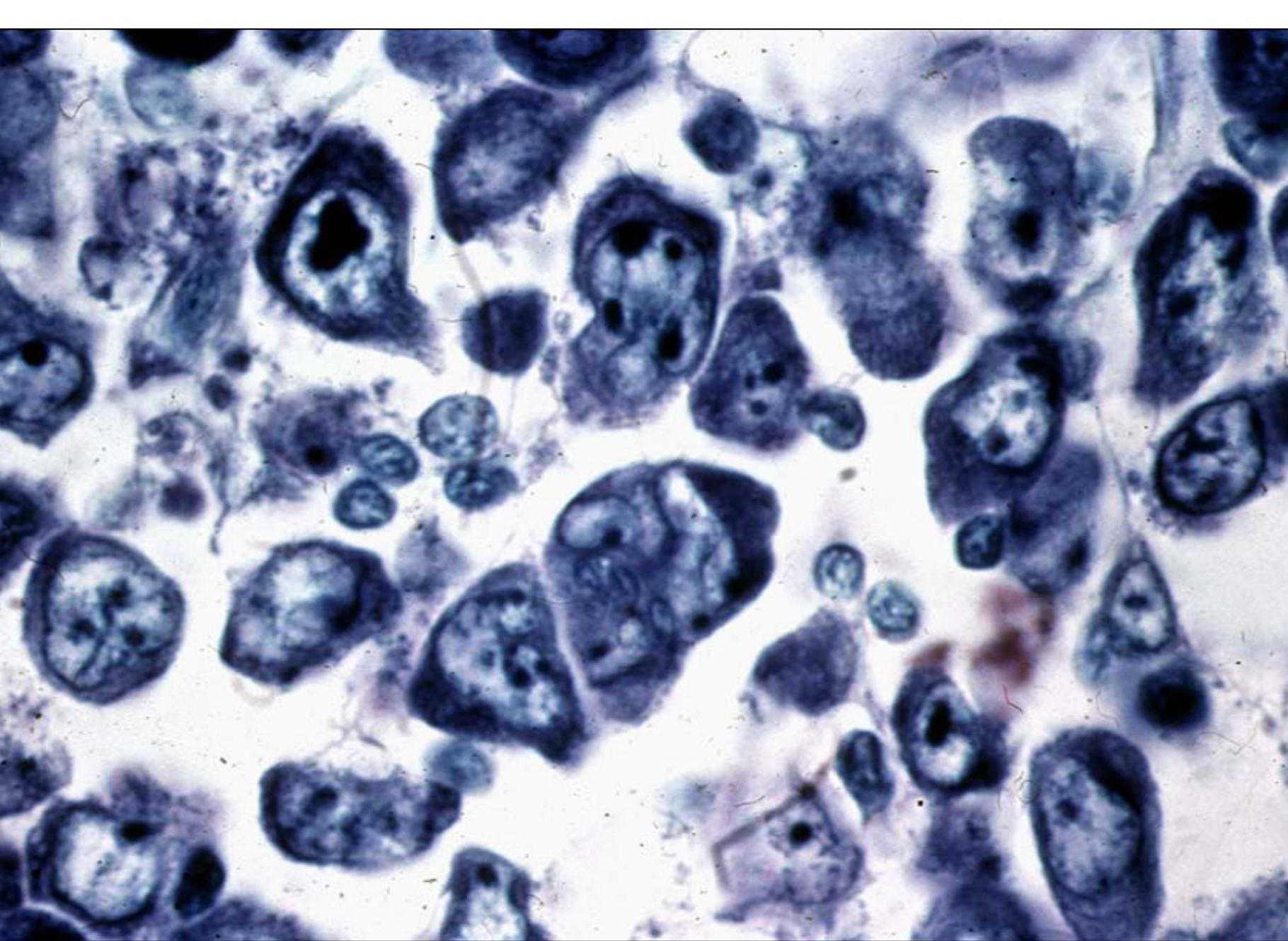
- se succéder dans le temps
- s'observer simultanément dans le même segment ou dans un segment digestif à l'autre











Maladie des chaînes alpha

Immuno-histochimie :

- Chaîne **lourde alpha** anormale, portion variable délétée, **sans chaîne légère**
- 2/3 cas : détectée dans sang ou liquide duodénal
- 1/3 cas : non sécrétée et démontrée dans cellules plasmocytaires



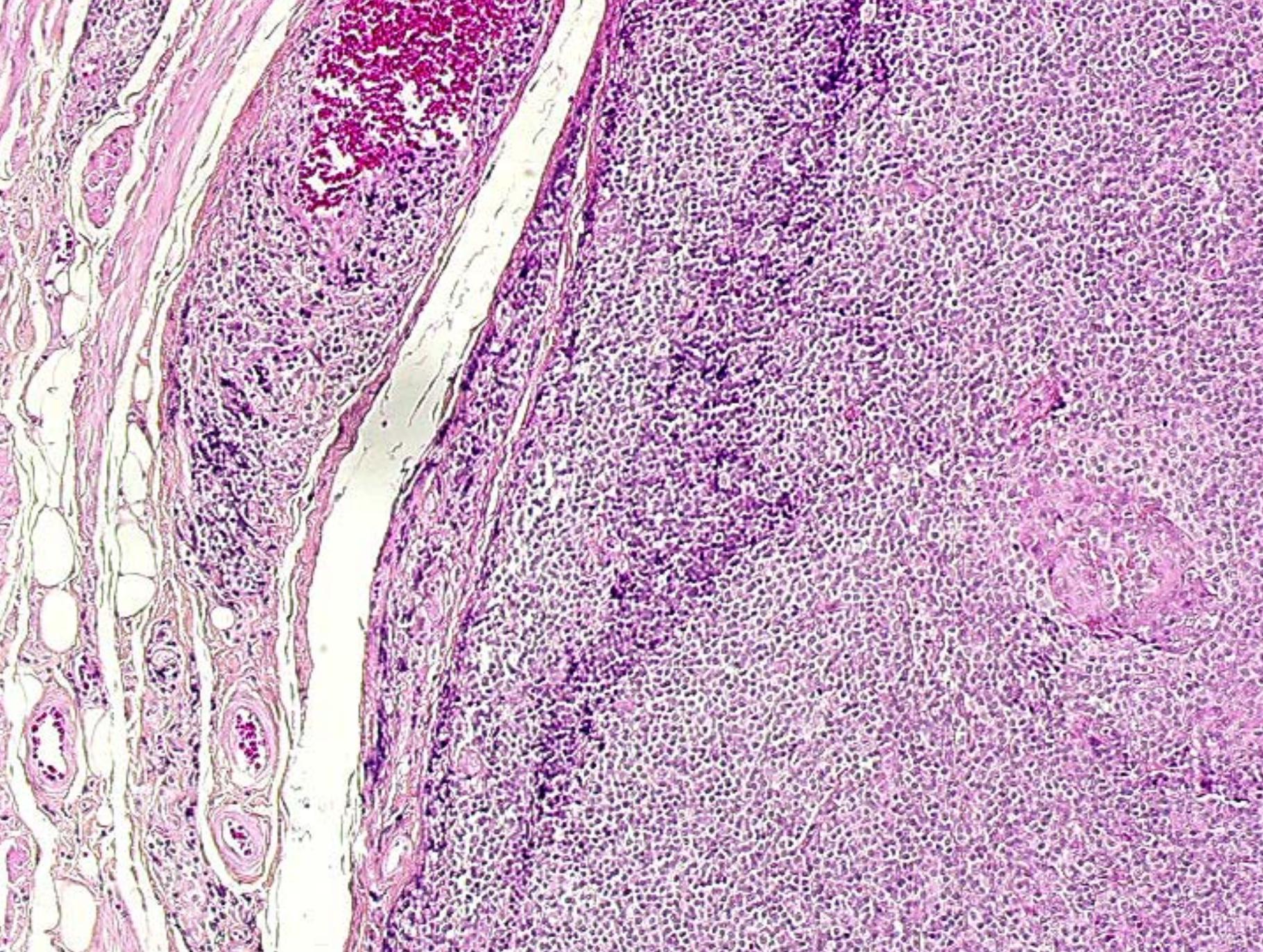
α

IPSID

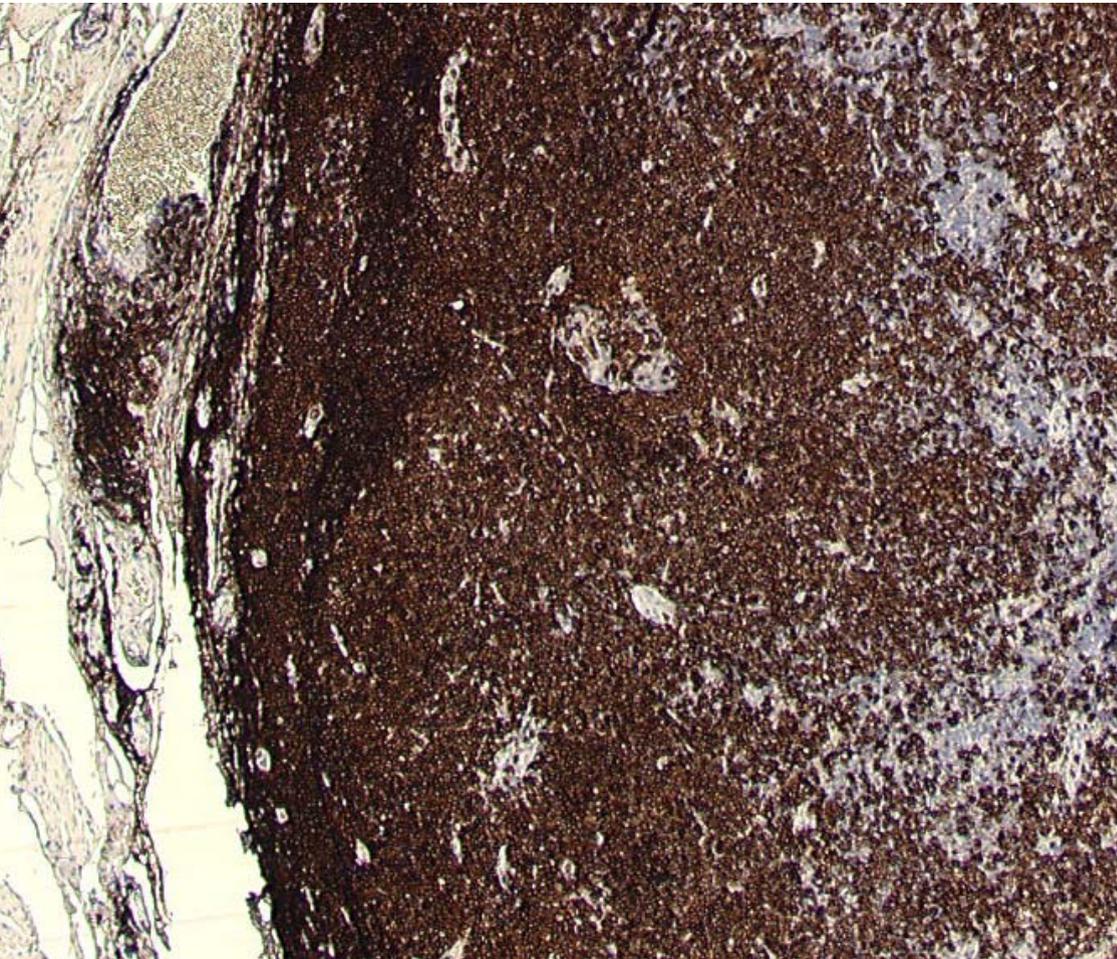
- Présence de *Campylobacter jejuni* dans IPSID
- *CJ* : réponse muqueuse à IgA
 - Stimulation persistante : expansion de clones sécrétant de l'IgA, puis sélection d'1 clone
- Traitement antibiotique
- Rémission

Lymphomes des annexes de l'oeil

- Siège : orbite, conjonctive, paupières, glandes lacrymales
- Histologie :
 - lymphome B, de faible grade de malignité du MALT. Autrefois dénommé “pseudo-lymphome” en raison de leur bénignité histologique et de leur faible évolutivité clinique
 - parfois lymphome du manteau

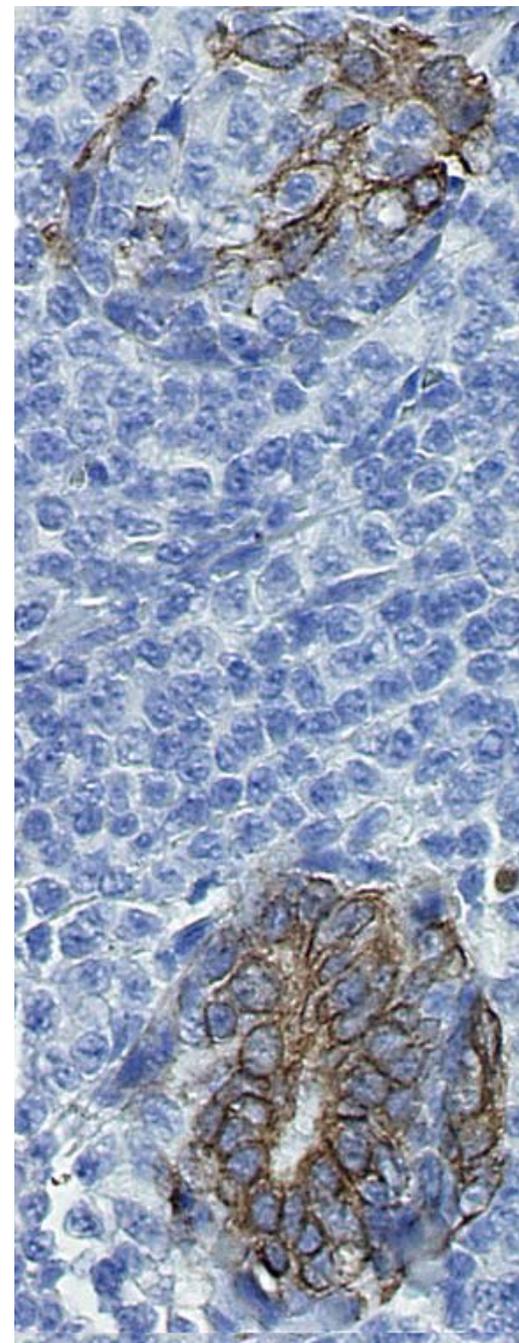


Lymphome du MALT conjunctivo-orbitaire



Lymphocytes B = CD 20+

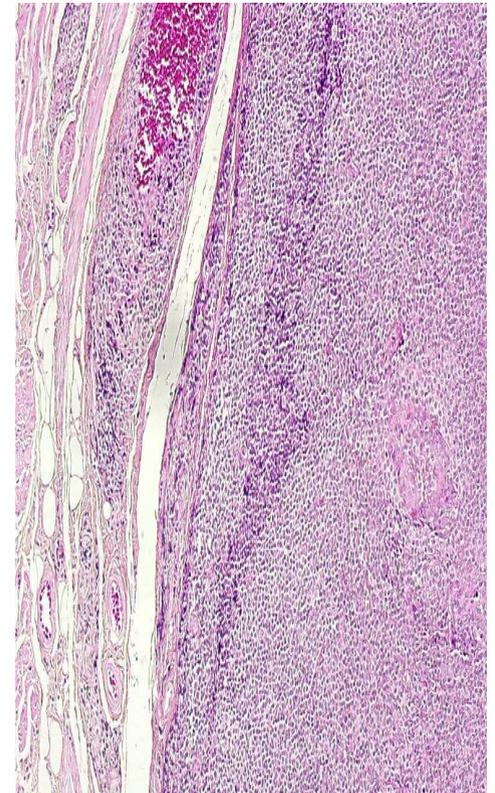
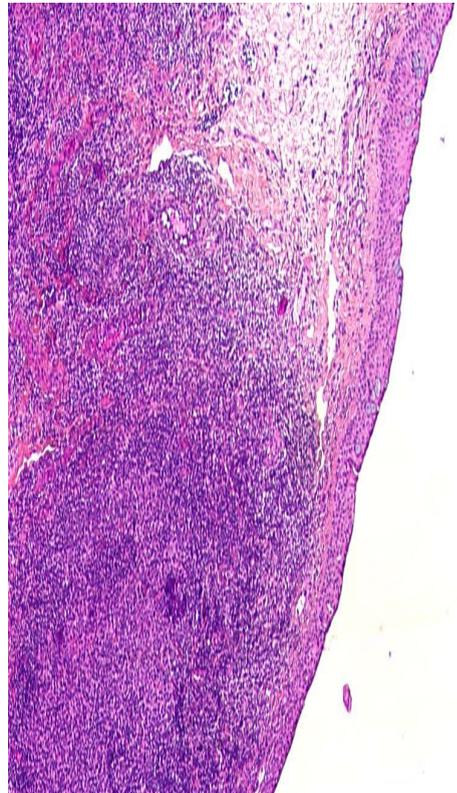
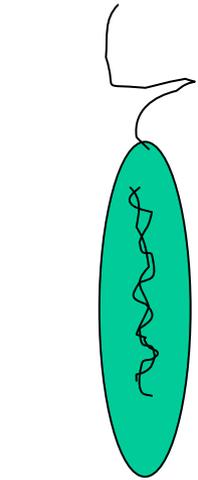
**Épithélium
=KL1+**



HYPOTHESES :

origine du lymphome de la zone marginale du
MALT conjonctivo-orbitaire

Infectieuse ? Auto-immune ?



Lymphome des annexes de l'oeil

- Lymphome : maladie secondaire à un antigène
- Présence d'une infection à *Chlamydia psittaci* dans les tissus tumoraux et le sang
- Traitement antibiotique
- Diminution des lésions

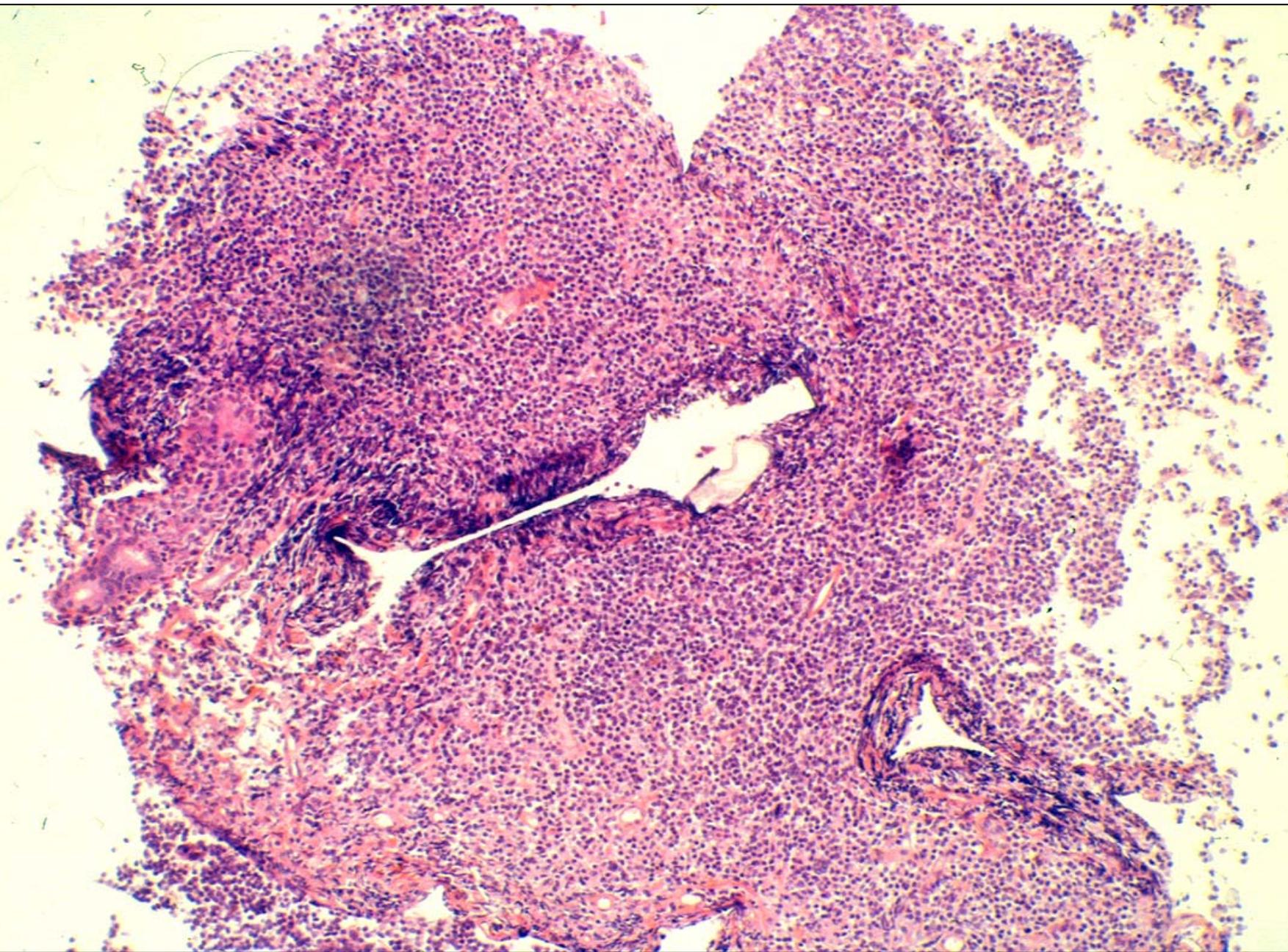
Lymphomes des annexes de l'oeil

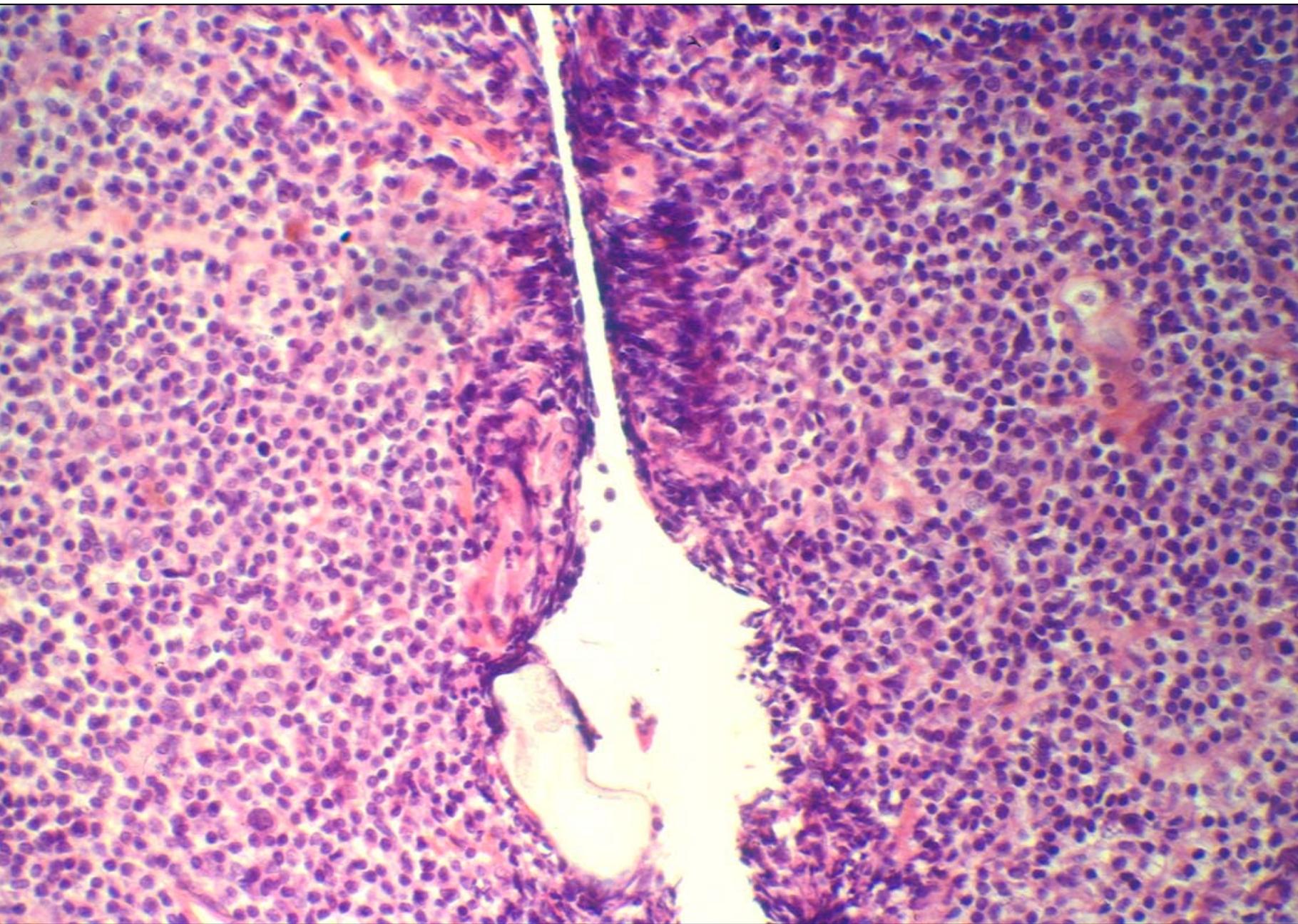
- Diagnostic différentiel : hyperplasies lymphoïdes “bénignes” isolées ou associées à une maladie dys-immunitaire (syndrome de Sjögren)
- Aide au diagnostic :
 - Morphologie : infiltrat lymphoïde dense, monomorphe
 - Immunohistochimie : poly ou monotypie
 - biologie moléculaire : poly ou monoclonale

Observation 59

Lymphome du MALT de bas grade

- Femme de 31 ans
- Paupière. Lésion du cul de sac conjonctival

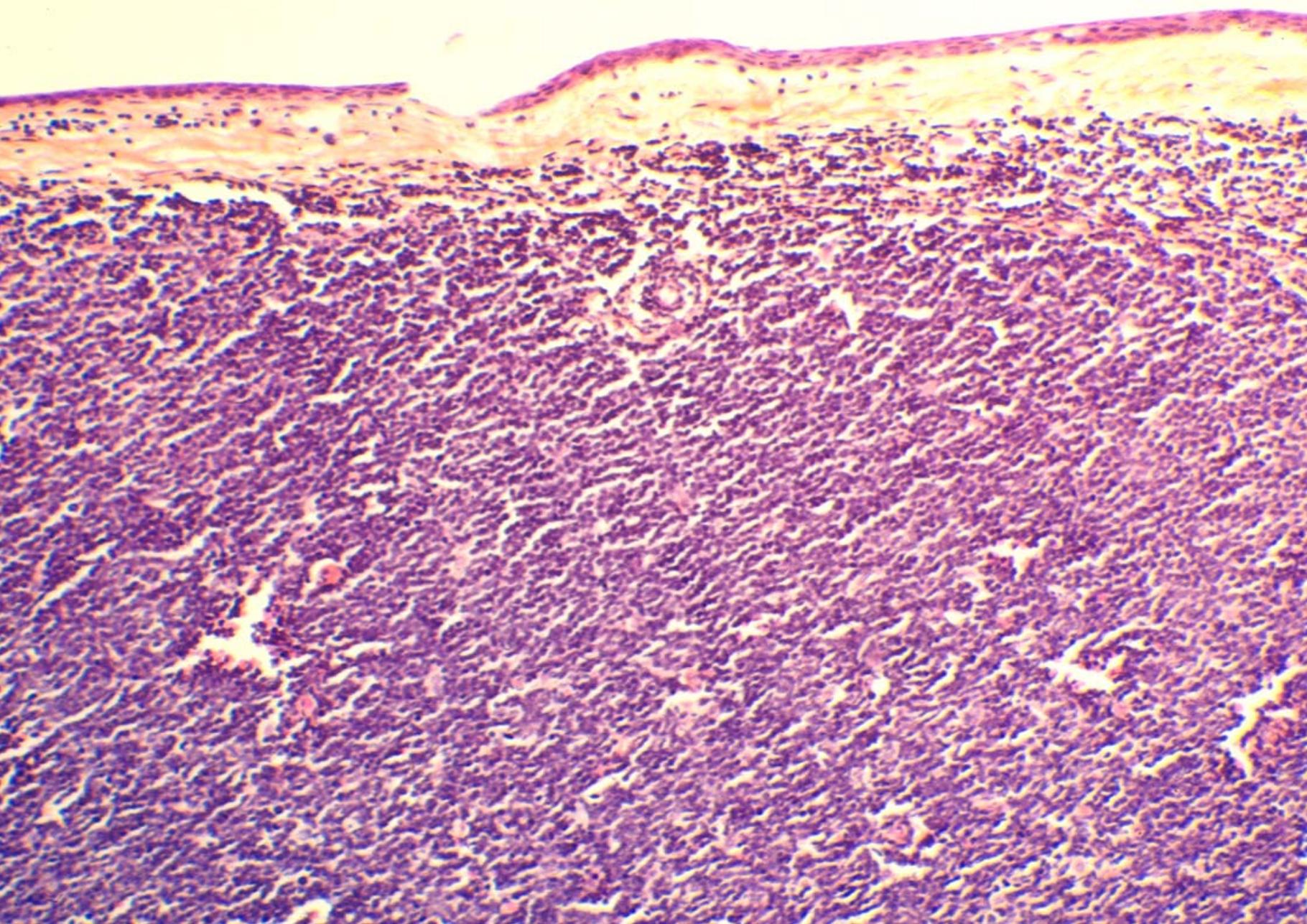


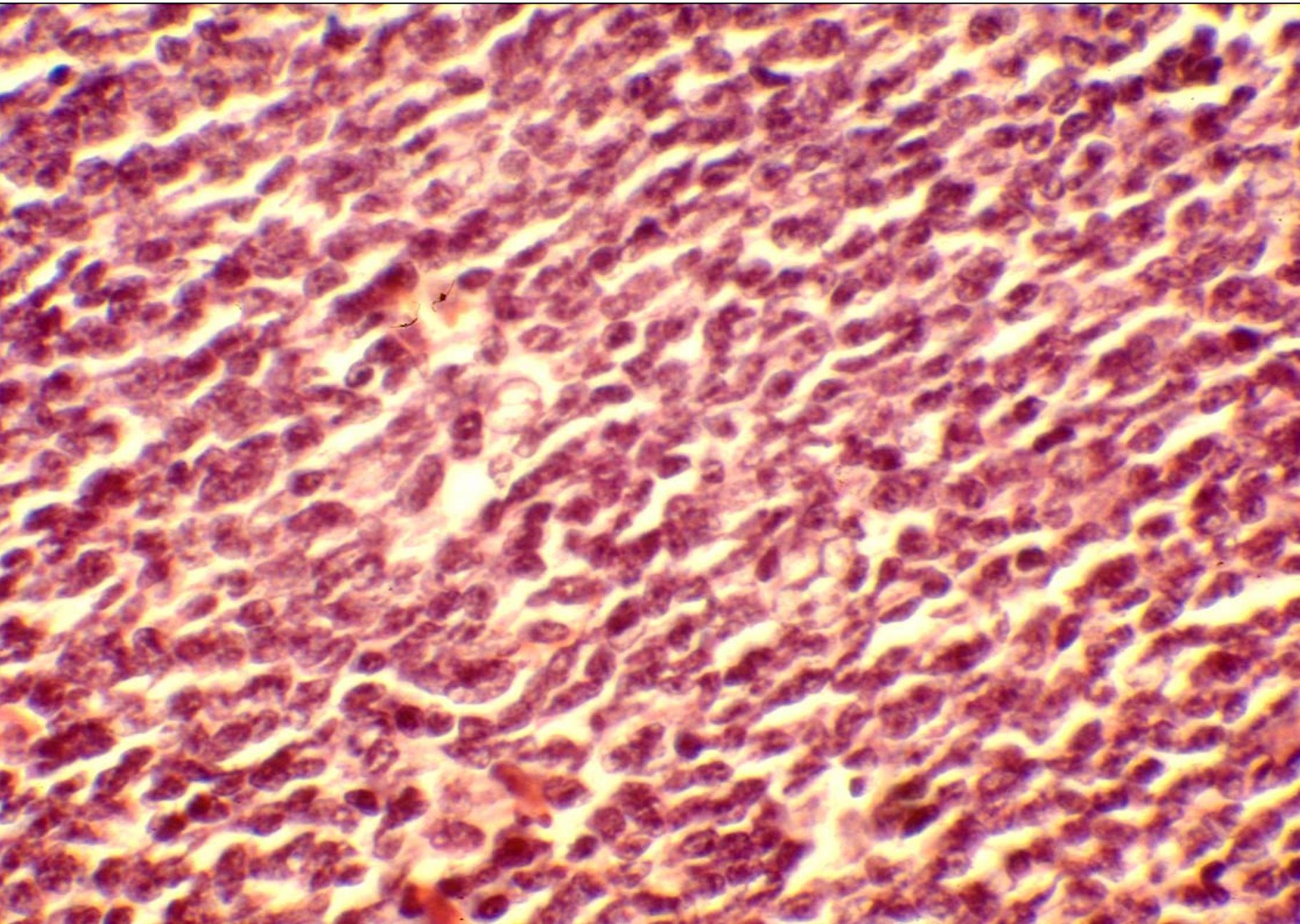


Observation 60

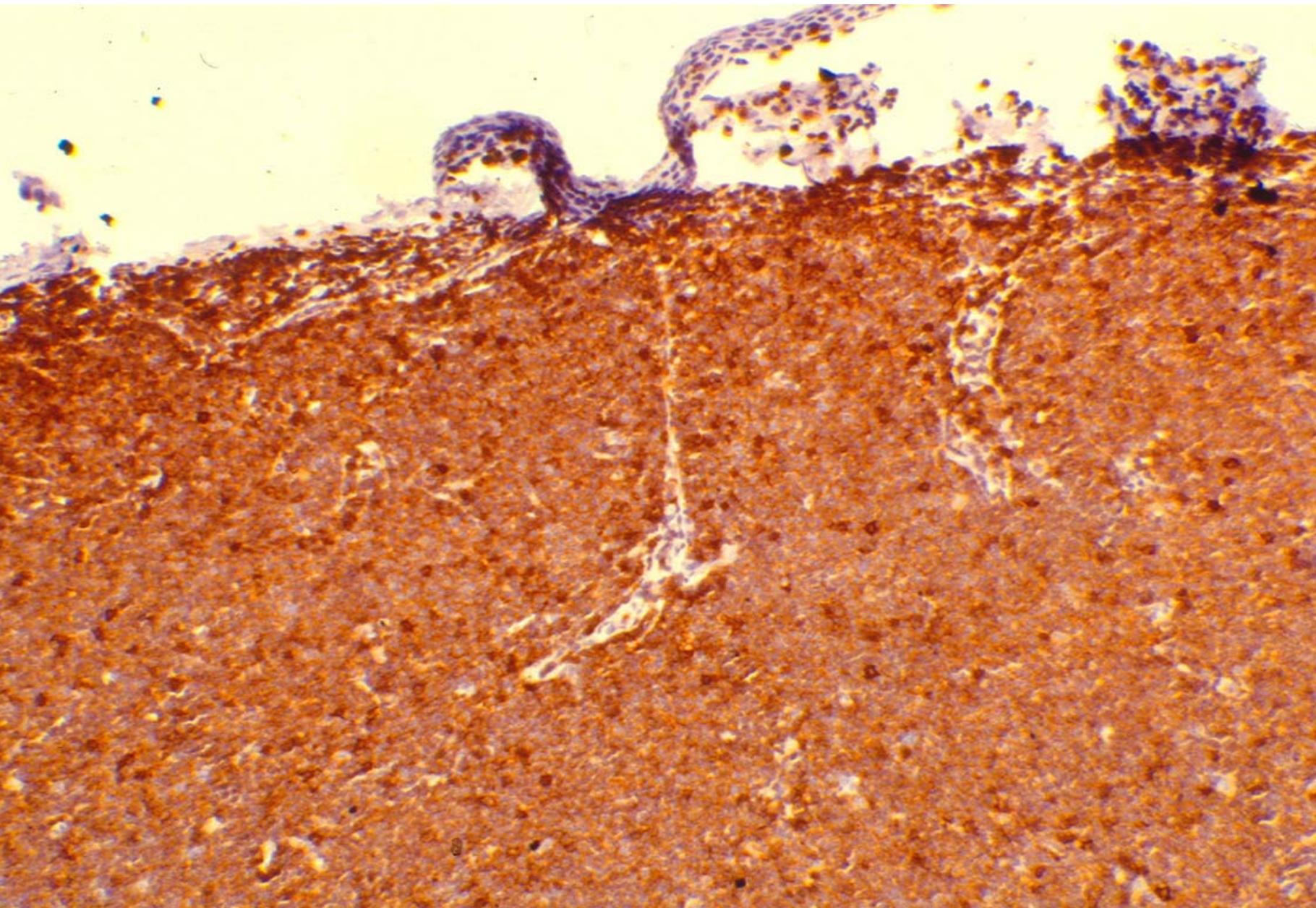
Lymphome du manteau

- Homme de 56 ans
- Paupière : infiltration nodulaire





CD43



Observation 61

Lymphome folliculaire?

- Homme de 69 ans
- Conjonctive. Lésion infiltrée

Lymphomes B des zones marginales extra-ganglionnaires

- **Lymphome de faible malignité du MALT**
 - Ex : estomac et HP, aussi peau et *Borrelia burgdorferi*
 - HCV et lymphome ...
- **Cellules de la zone marginale ("centrocyte-like")**
- **Immunophénotype**
 - SIgM+, SIgD-, cIg+
 - CD5-, CD10-, CD23-, CD11c_±

Lymphomes cutanés et *Borrelia burgdorferi*

- Pseudo-lymphomes B :
 - Lymphocytome cutané bénin
 - Identification d'une étiologie : piqûre d'insecte, borréliose ...
 - Histo :
 - infiltrat polymorphe
 - Présence de follicules lymphoïdes
 - Polynucléaires éosinophiles
 - Diagnostic différentiel : lymphome B

Lymphomes cutanés et *Borrelia burgdorferi*

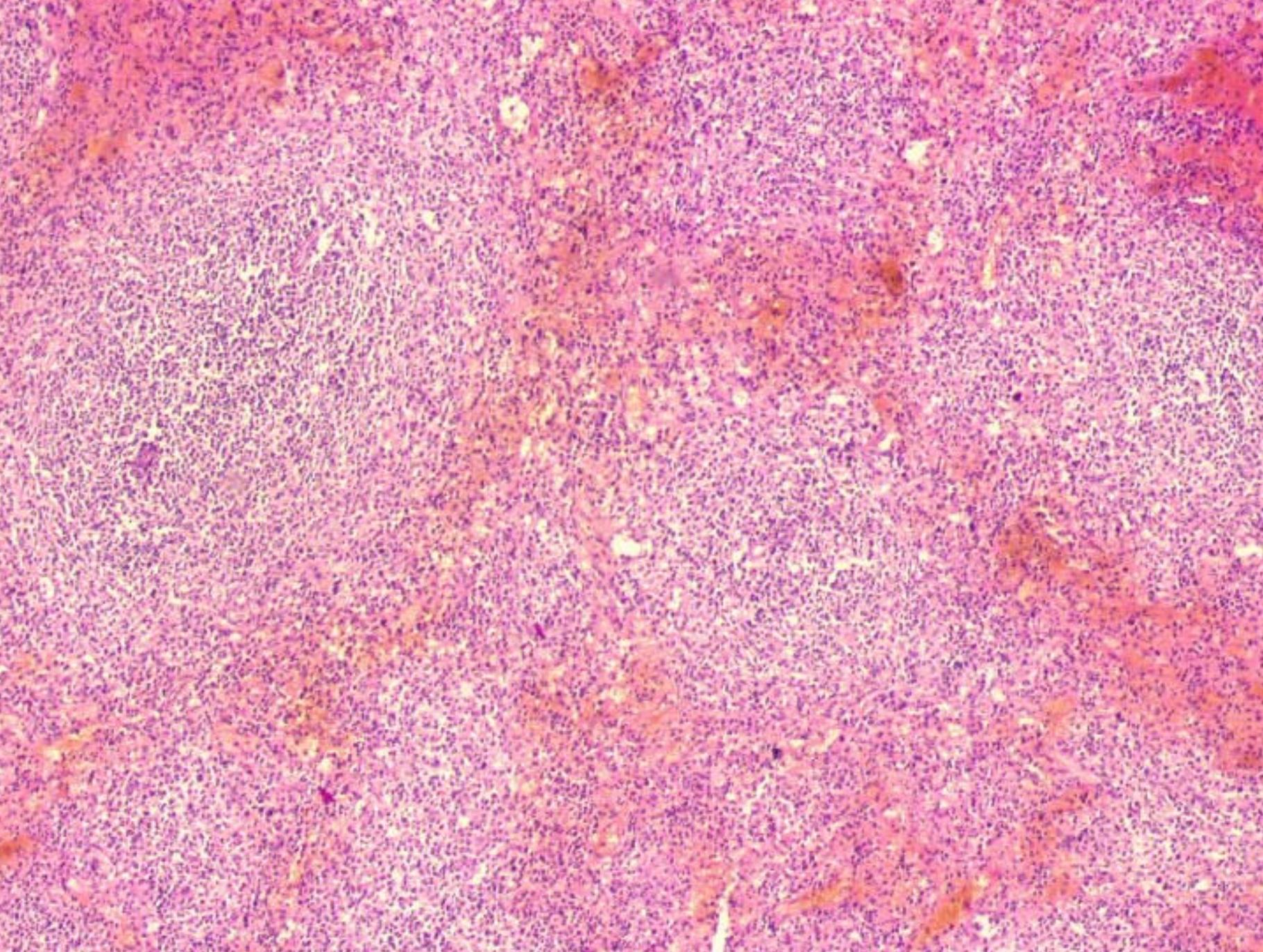
- Association lymphome B cutané et maladie de Lyme (fréquence augmentée dans les régions de plus grande prévalence de la M. de Lyme)
- *Borrelia burgdorferi* : infection chronique
- Progression tumorale en plusieurs stades
- Régression possible après traitement antimicrobien

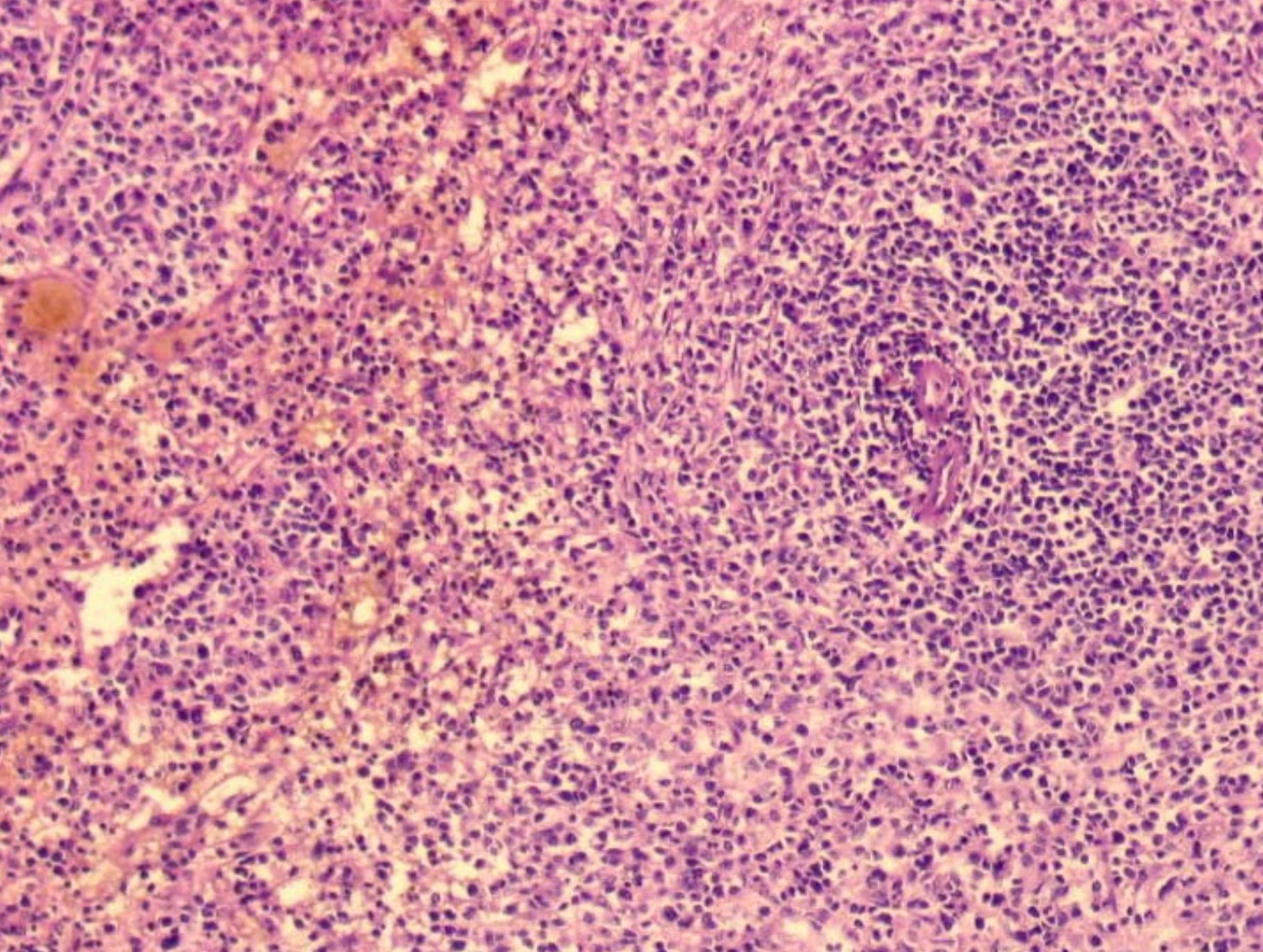
HCV et lymphome lymphome splénique

- Association HCV et risque de lymphome
- Lymphome de la zone marginale
 - Incluant le lymphome splénique à cellules villeuses (SLVL)
- Atteinte de la rate fréquente
- Traitement anti-viral : régression du lymphome

Lymphome splénique B à petites cellules, lymphome de la zone marginale

- Infiltrat **micro-nodulaire** de la **pulpe blanche**
- Infiltration diffuse **sinusale** de la **pulpe rouge**





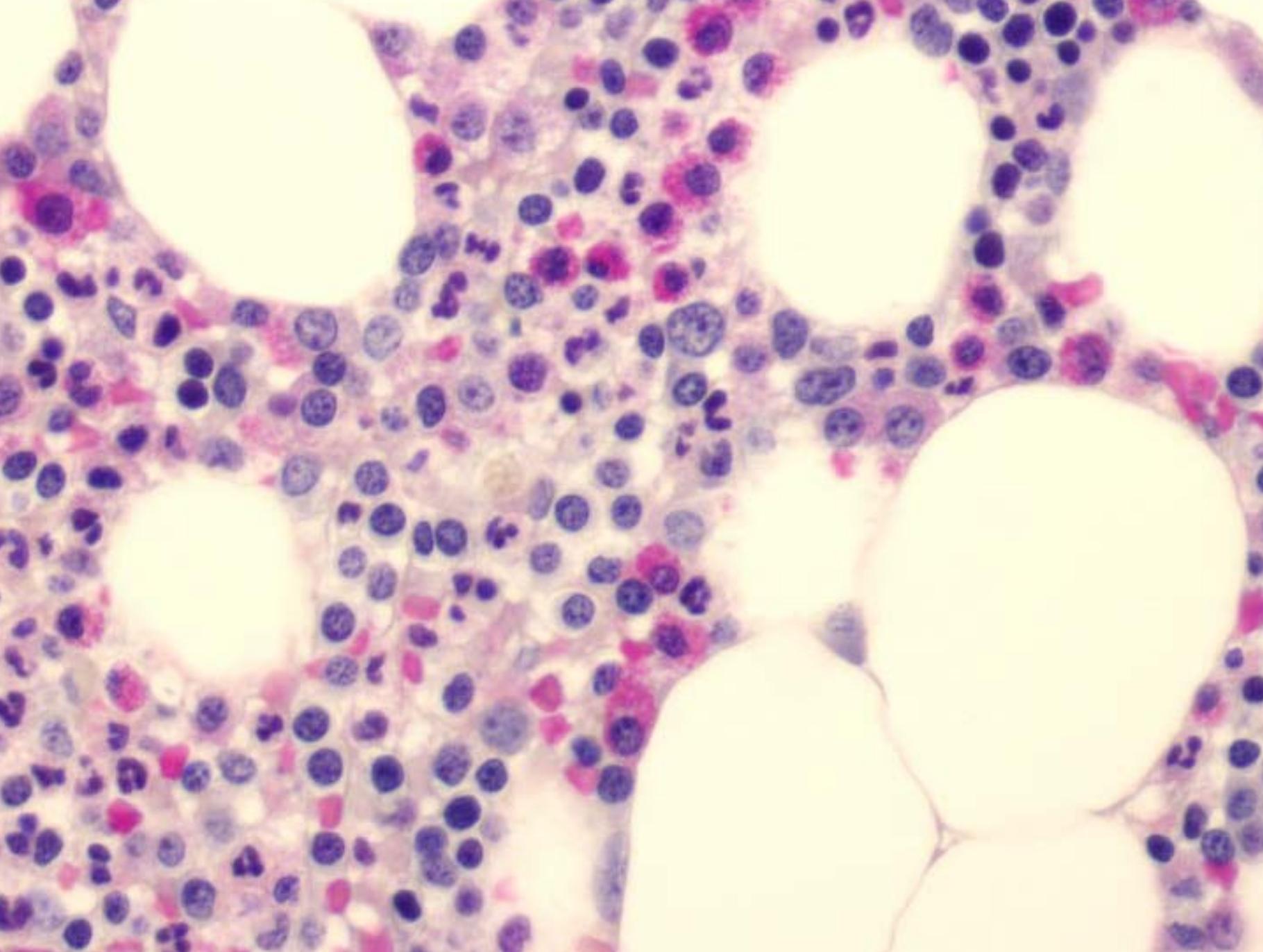
Lymphome splénique de la zone marginale

avec ou sans lymphocytes villeux

- **Siège au niveau de la zone marginale de la pulpe blanche**
- **Cytologie: cellules B "monocytoïdes"**
- **Immunophénotype**
 - **SIgM+, SIgD-, cIg+**
 - **CD5-, CD10-, CD23-, CD11c_±**

Lymphome splénique à lymphocytes villeux (SLVL)

- **Fréquence de l'atteinte médullaire et sanguine**
- **Définition : cytologique**
- **Phénotype : CD5-, CD10-, CD23-, cycline D1-**
- **Cytogénétique : trisomie 3, trisomie 18, réarrangement chromosome 1**



EBV et lymphome

- Mononucléose infectieuse
- Maladie de Hodgkin
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome NK/ T nasal
- Granulomatose lymphomatoïde du poumon
- Lymphome des séreuses HHV8+

EBV et lymphome

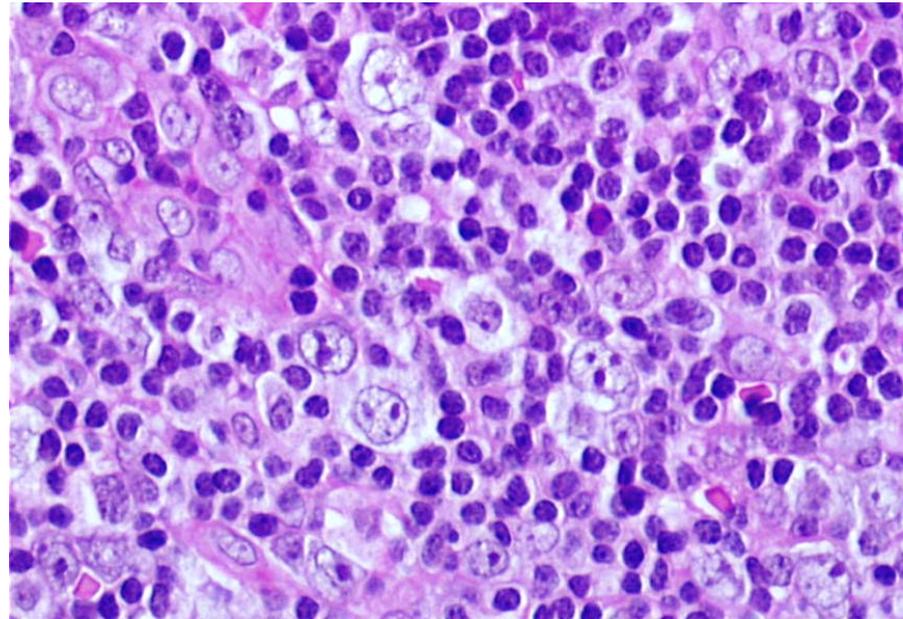
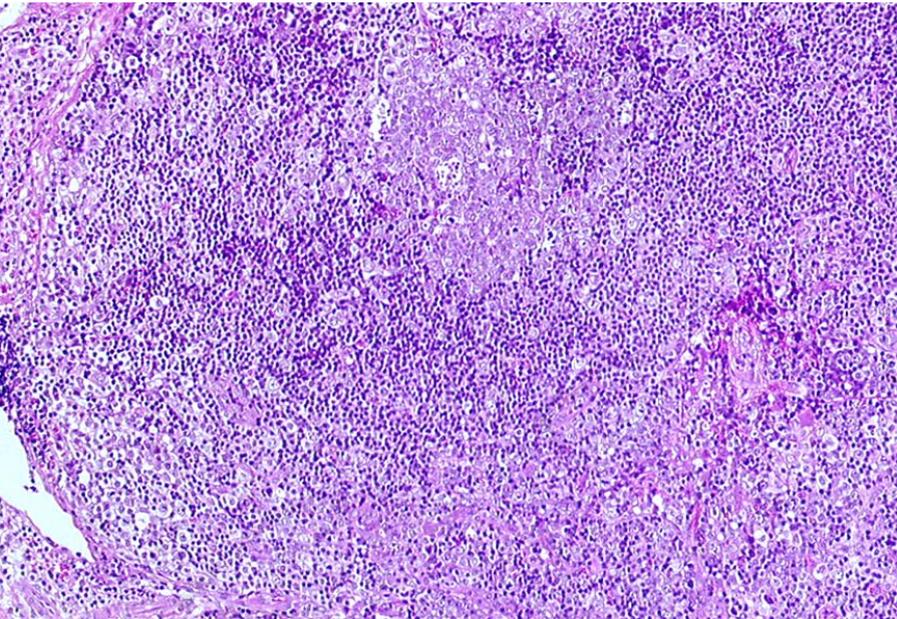
- Transformation directe des cellules lymphoïdes
- EBV infecte les cellules B
- Lymphomagenèse : plusieurs étapes : mutations/translocations oncogéniques additionnelles
- Déficience des lymphocytes T

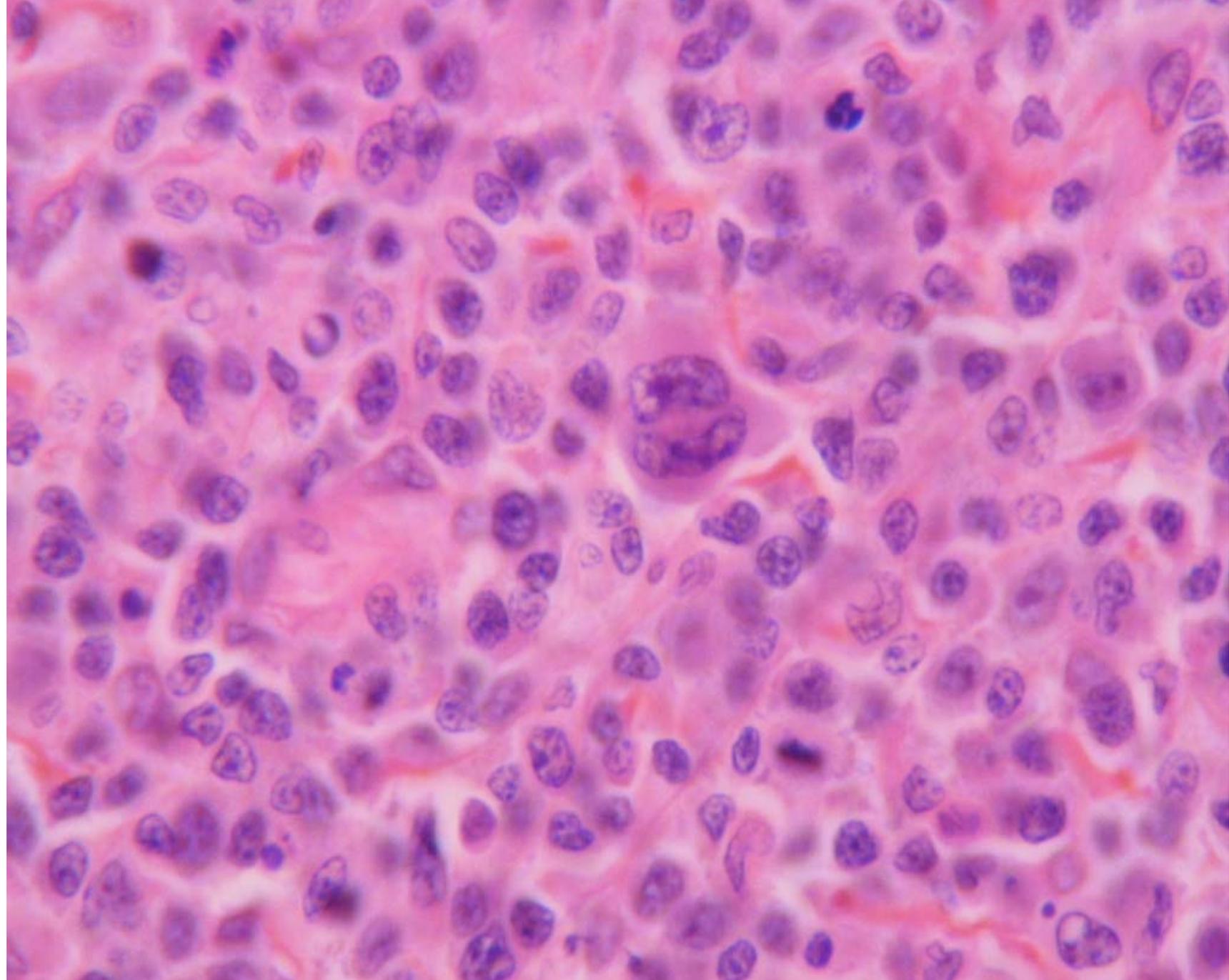
Mononucléose infectieuse : **amygdale, ganglion**

- **Persistance de quelques follicules lymphoïdes**
- **Hyperplasie des zones inter-folliculaires**
 - Population cellulaire **polymorphe**
 - Nombreuses cellules lymphoïdes de **grande taille**, nucléolées, immunoblastiques
 - Présence de **cellules « de Sternberg »**
 - **Mitoses et nécroses** monocellulaires nombreuses

Mononucléose infectieuse :

grandes cellules immunoblastiques dans les zones T





Mononucléose infectieuse

aspect morphologique

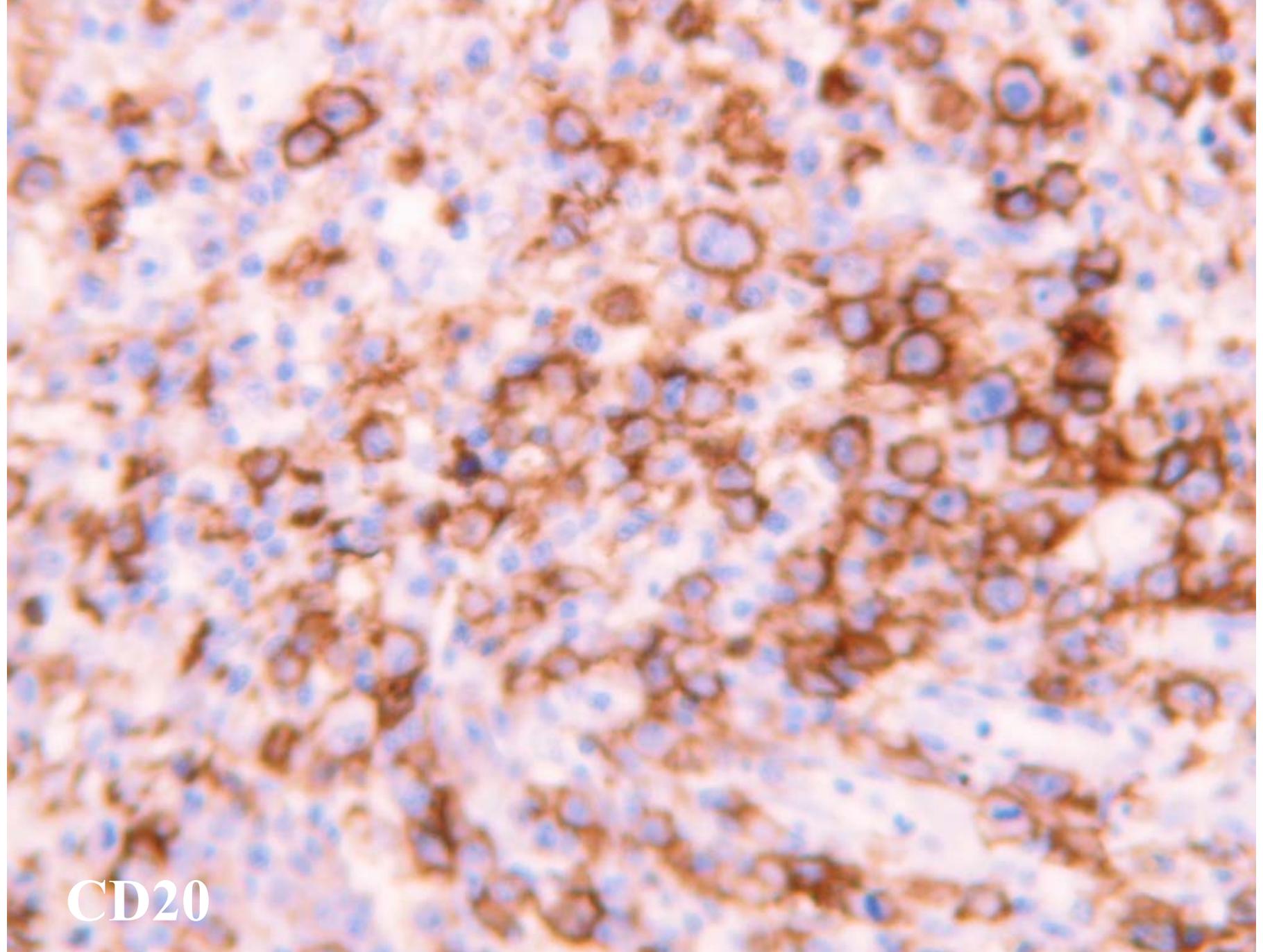
- **Aspect variable**
 - **Hyperplasie lymphoïde** folliculaire « non spécifique »

 - **Syndrome lymphoprolifératif**
 - **Lymphome** ou maladie de **Hodgkin**

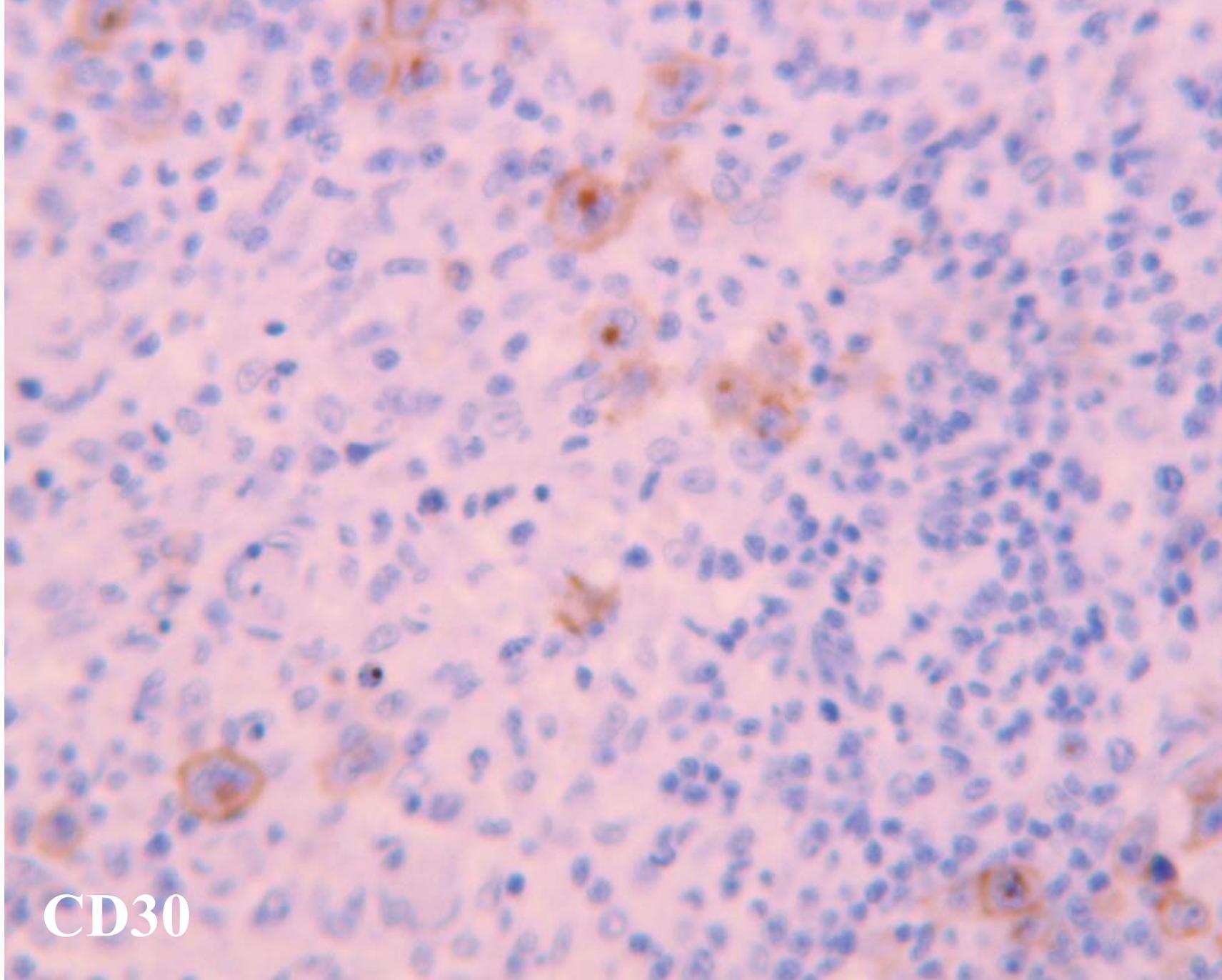
Mononucléose infectieuse

Immunohistochimie

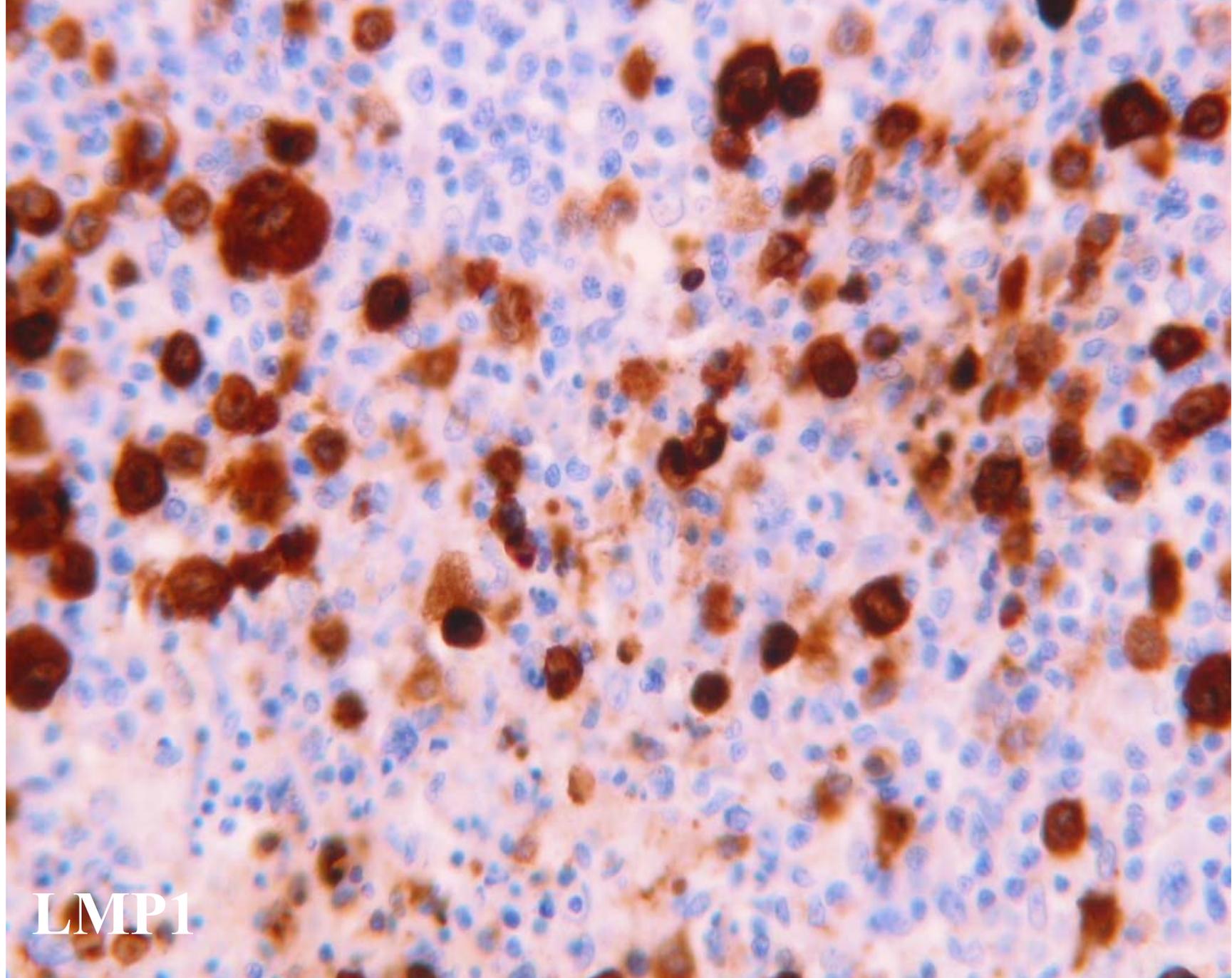
- Fond de petits lymphocytes T CD3+
- **Grandes cellules immunoblastiques B CD20+, CD30+ et LMP+**
- **CD15- et EMA-** : aide au diagnostic différentiel avec la maladie de Hodgkin



CD20



CD30



LMP1

lame 40

- Garçon de 5 ans
- Amygdales nécrotiques
- **Diagnostic: mononucléose infectieuse**



Mononucléose infectieuse

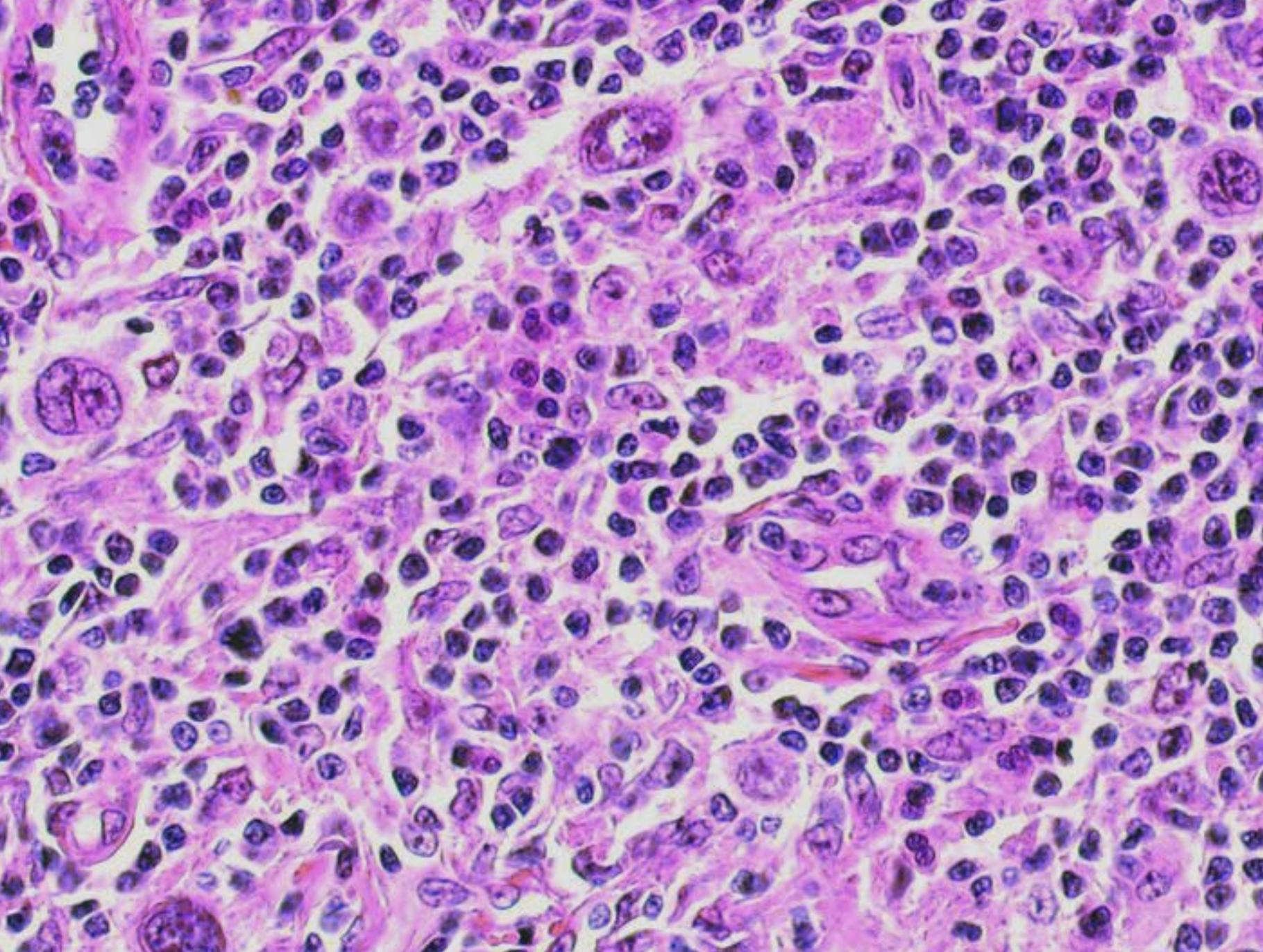
- **Enfant ou adolescent :**
 - Être très prudent devant une « prolifération lymphoïde à grandes cellules » localisée dans l'amygdale ou un ganglion cervical
- Toujours penser à la **mononucléose infectieuse**
 - **Diagnostic clinique**
 - **Présentation clinique parfois atypique : prolongée, asphyxiante...**

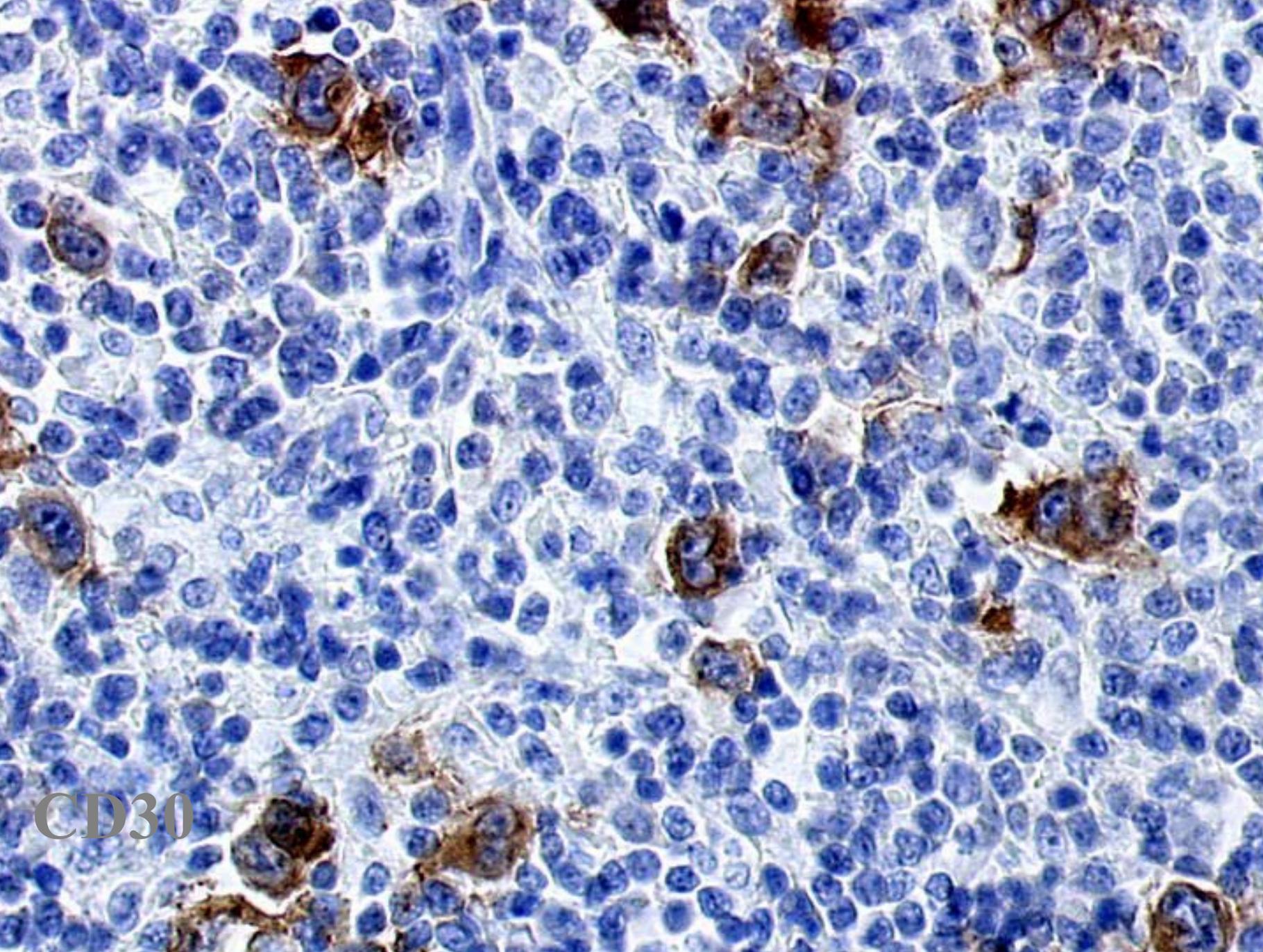
Maladie (Lymphome) de Hodgkin

- M. de Hodgkin à prédominance lymphocytaire, nodulaire
- M. de Hodgkin classique
 - M. de Hodgkin **sclérosante nodulaire**
 - M. de Hodgkin classique, riche en lymphocytes
 - M. de Hodgkin à **cellularité mixte**
 - M. de Hodgkin en déplétion lymphocytaire (incluant certains lymphomes anaplasiques à grandes cellules)

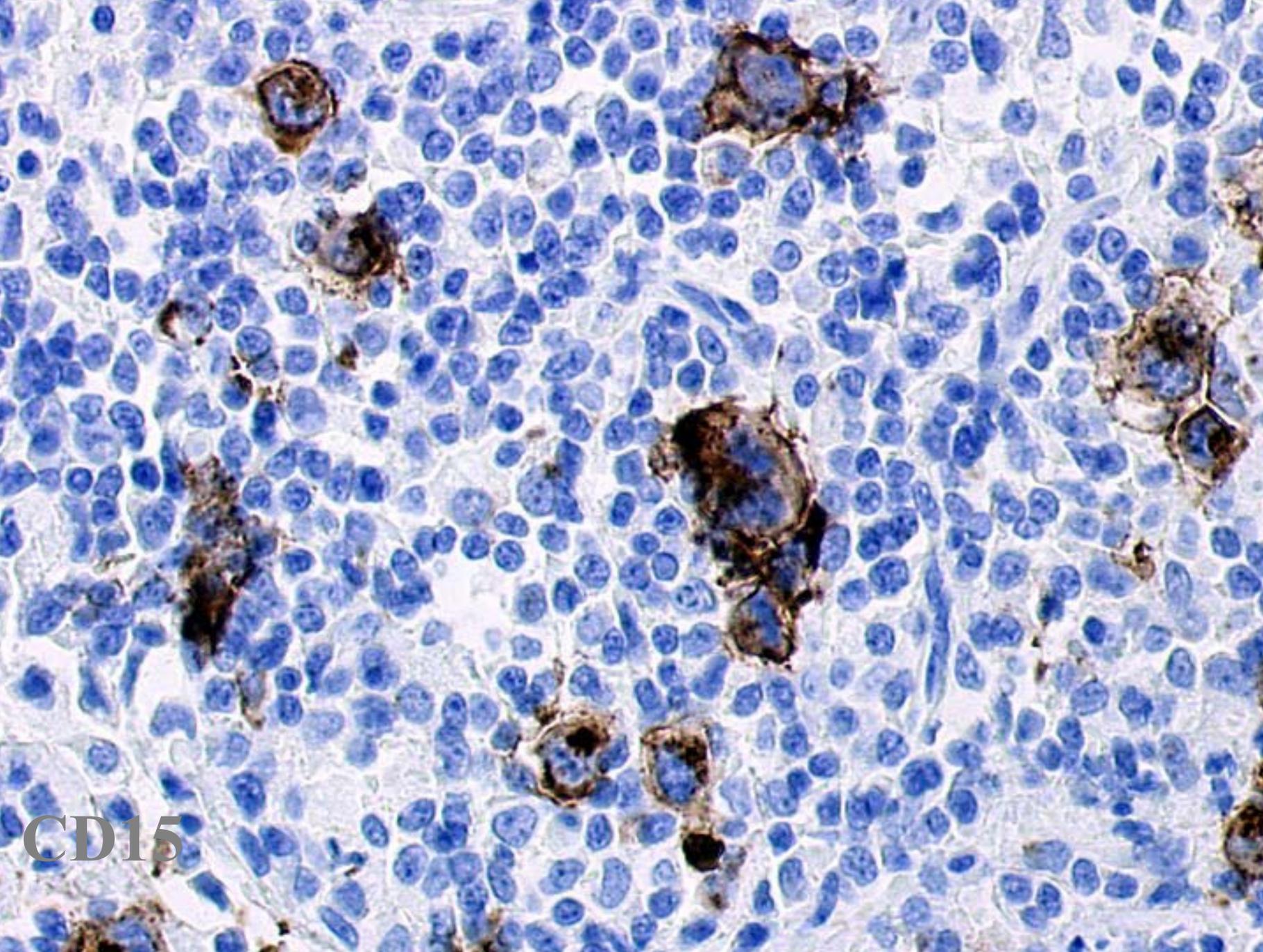
Maladie de Hodgkin (lymphome de Hodgkin)

- Grading du type scléro-nodulaire non utilisé cliniquement
- Type à prédominance lymphocytaire : entité à part
- Diagnostic différentiel avec lymphome anaplasique: utilité de l'immunophénotype et de la biologie moléculaire

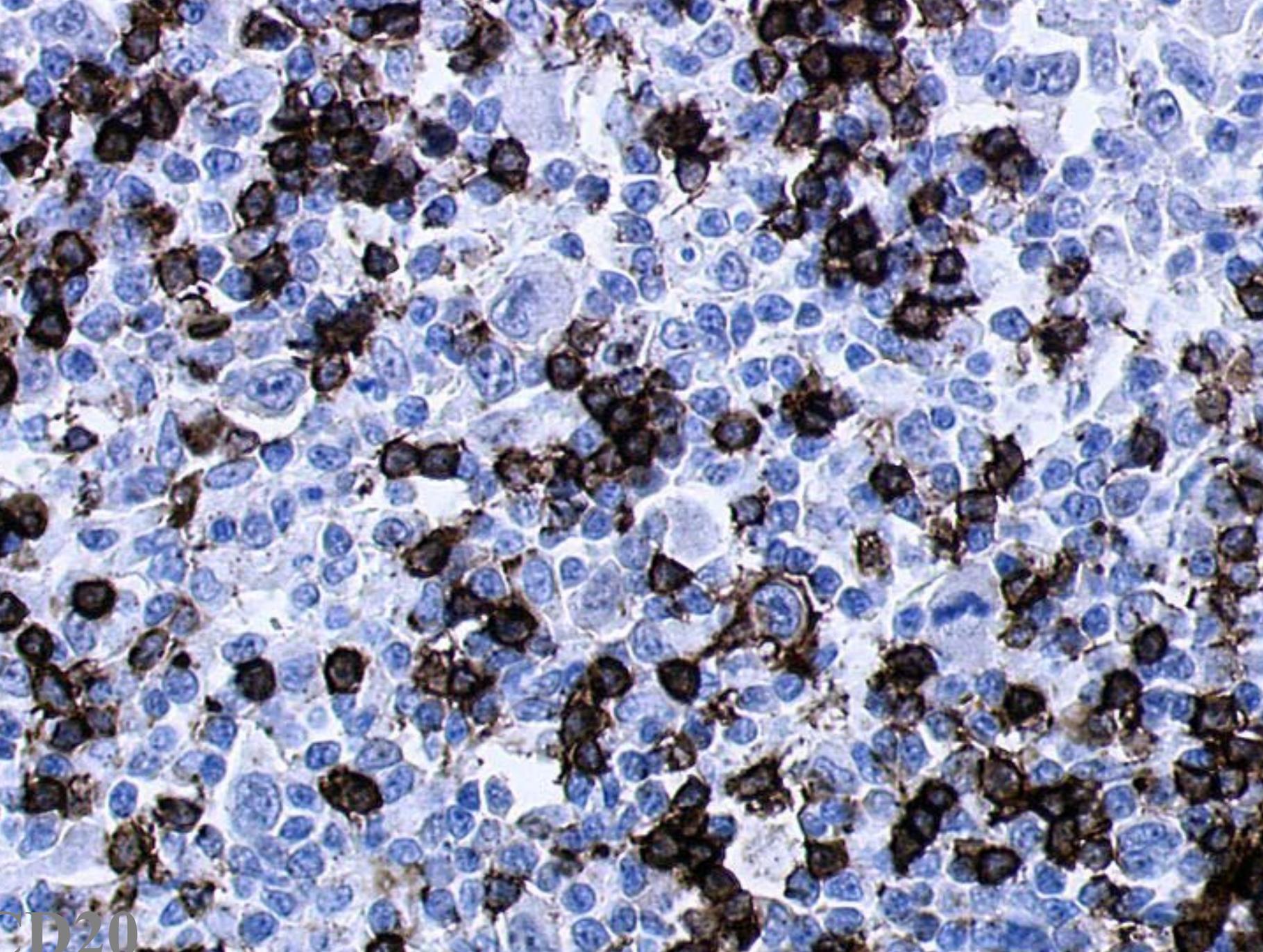




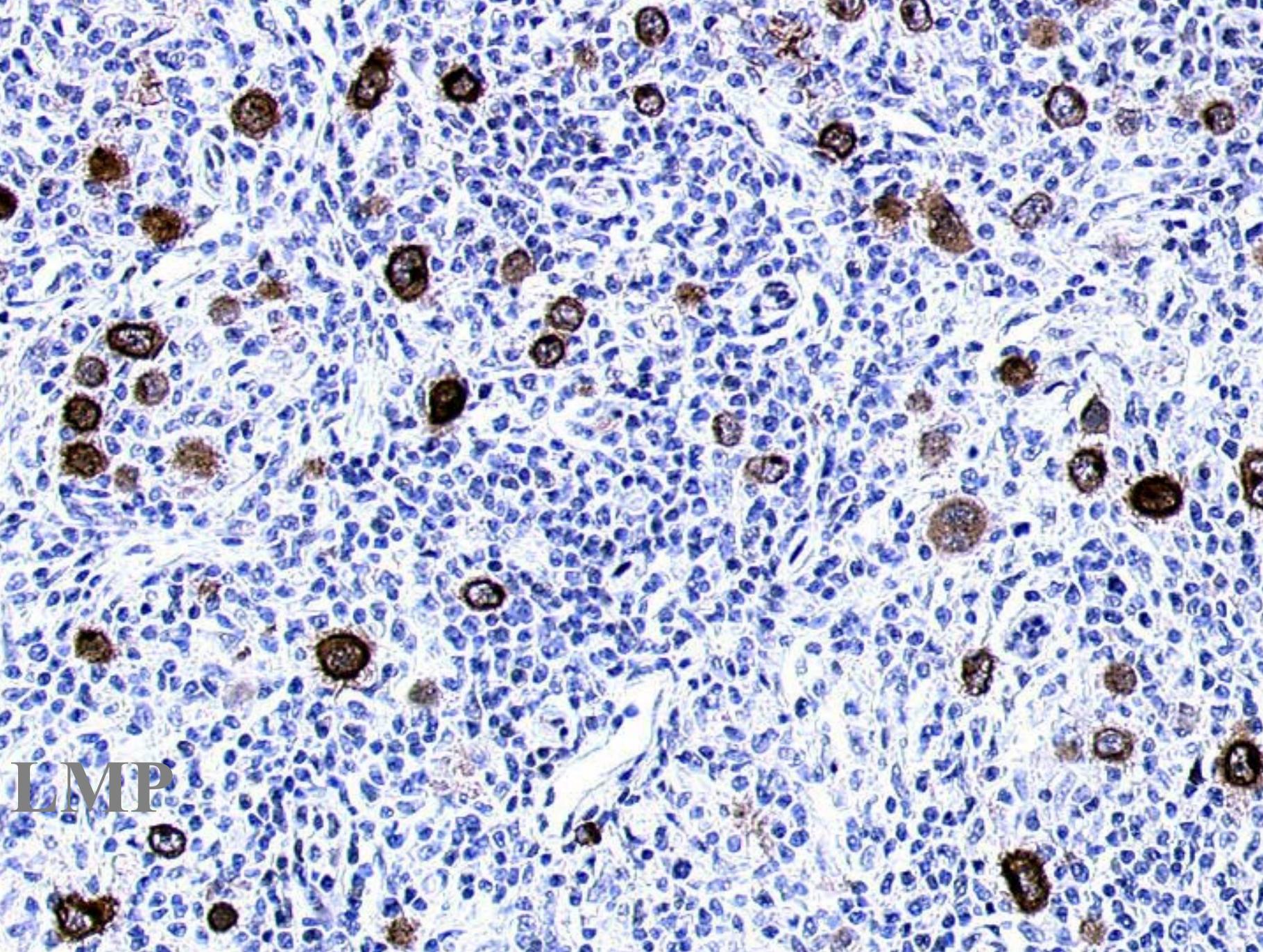
CD30



CD15



CD20



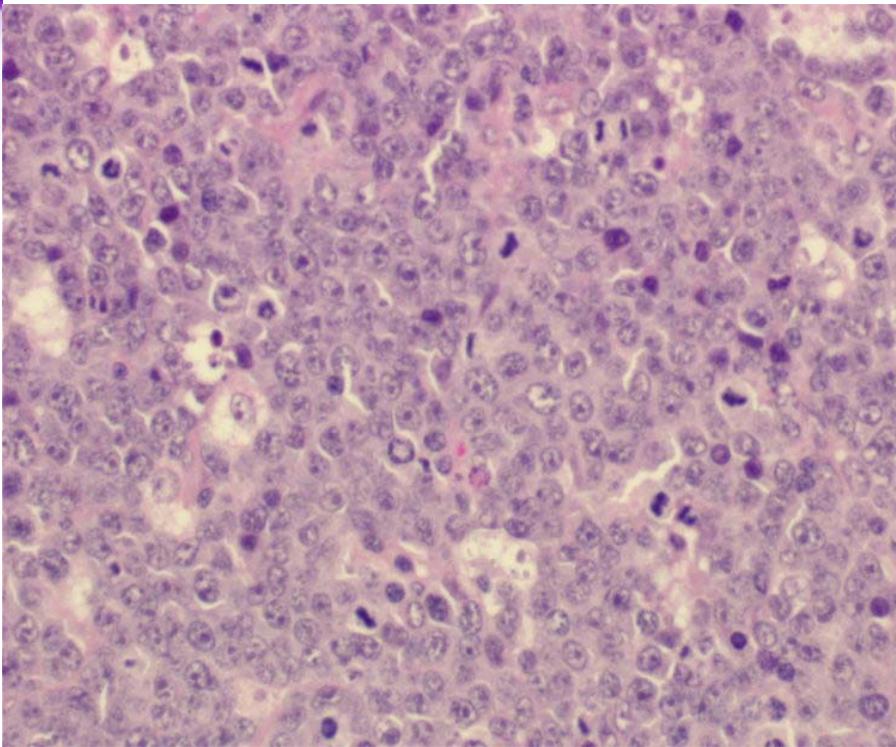
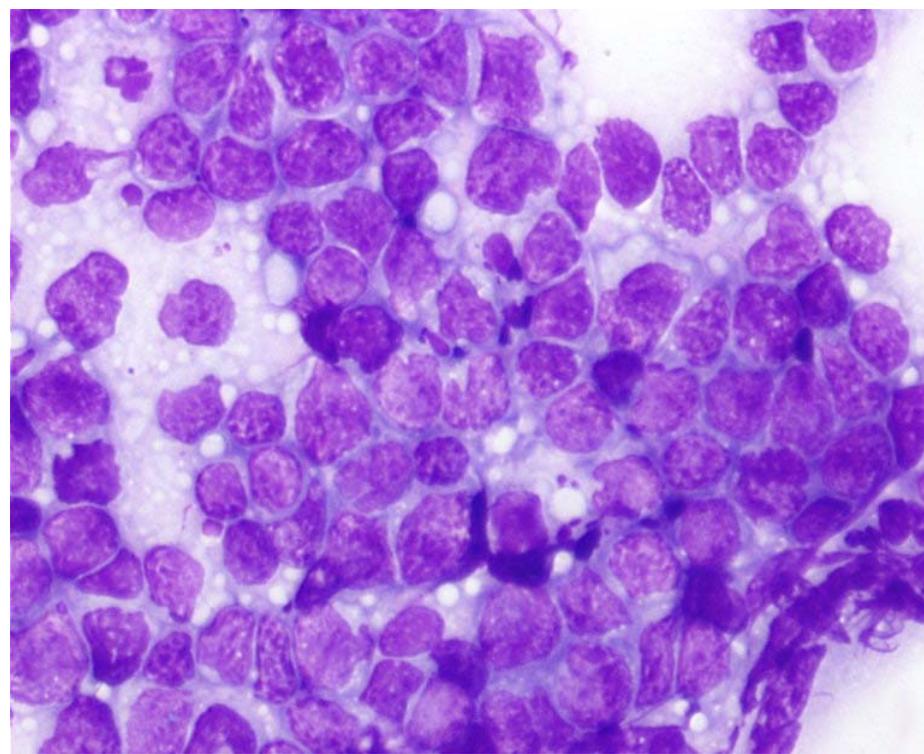
LMP

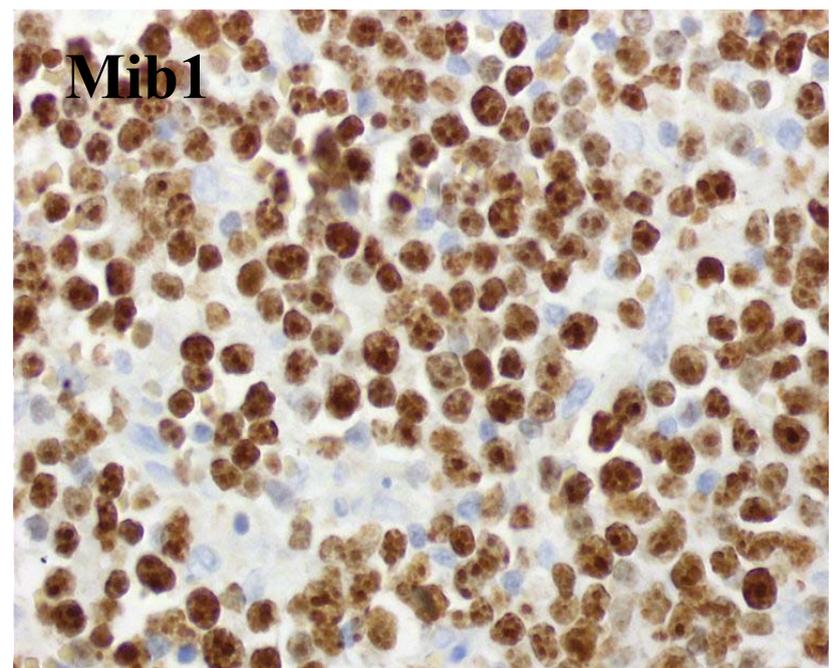
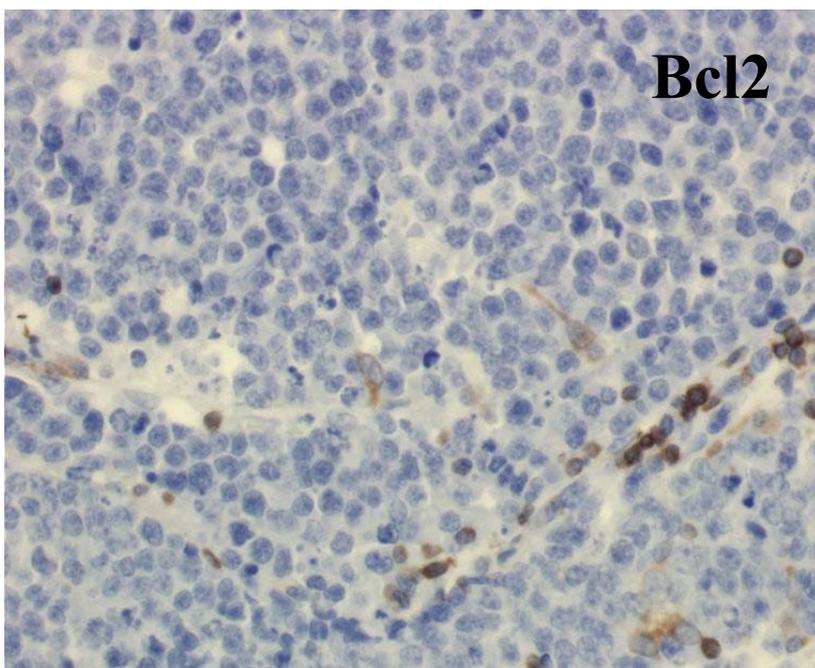
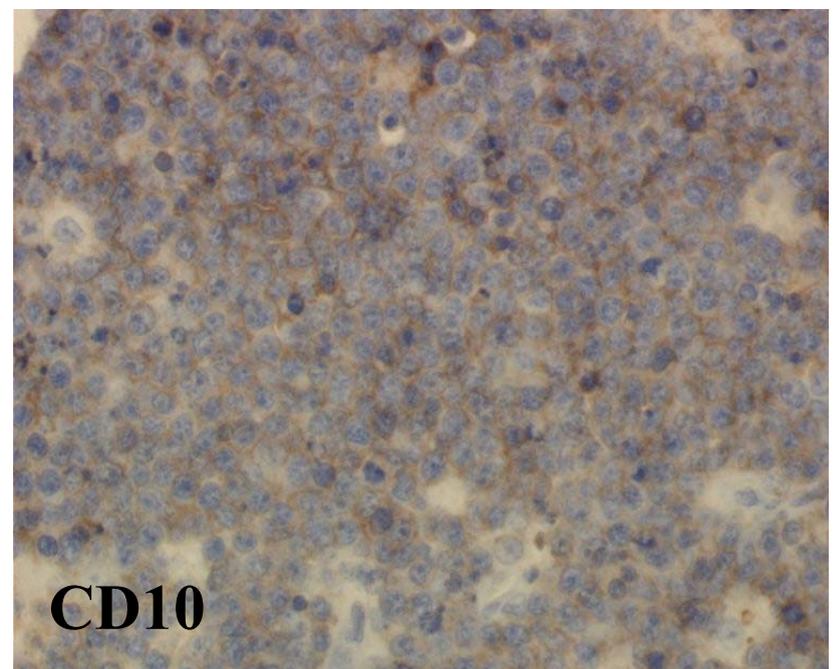
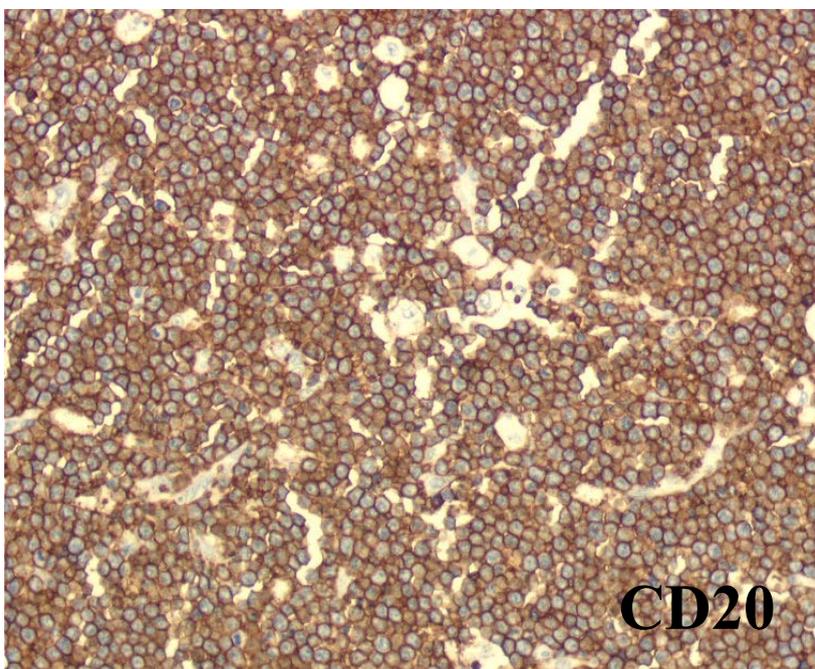
Lymphome de Burkitt

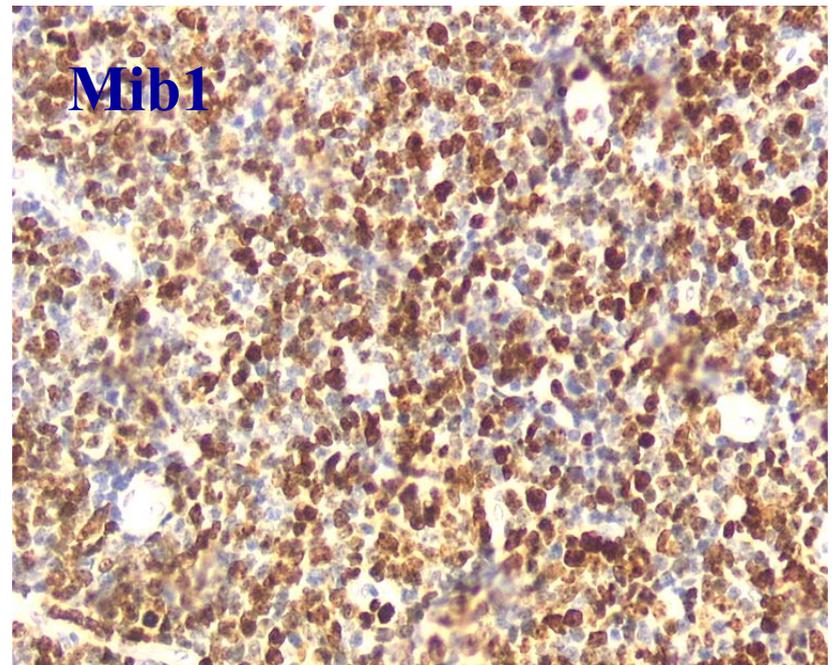
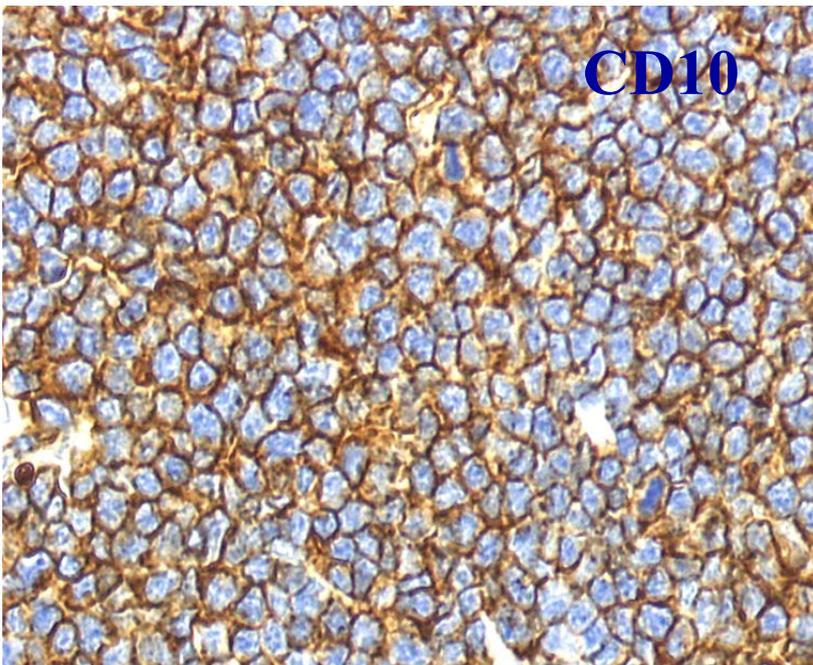
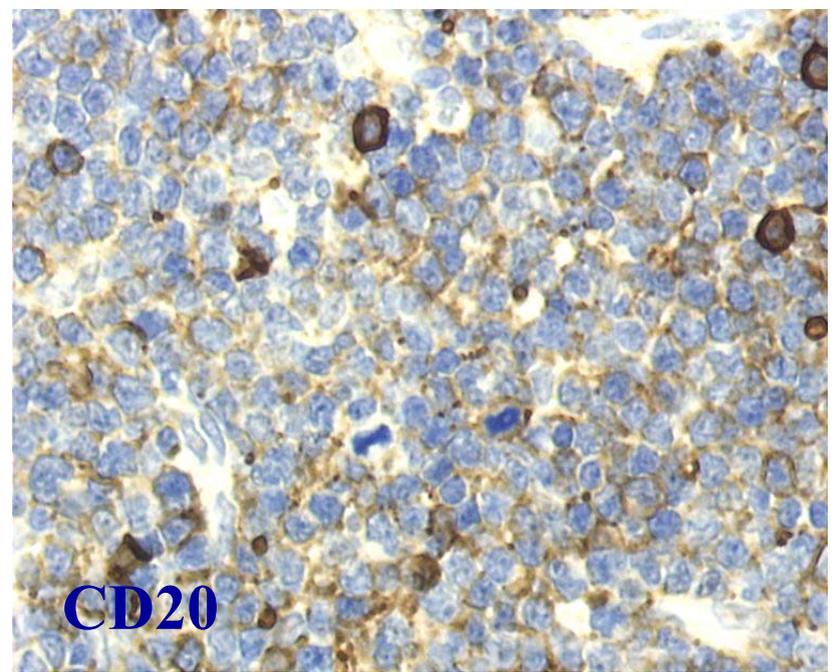
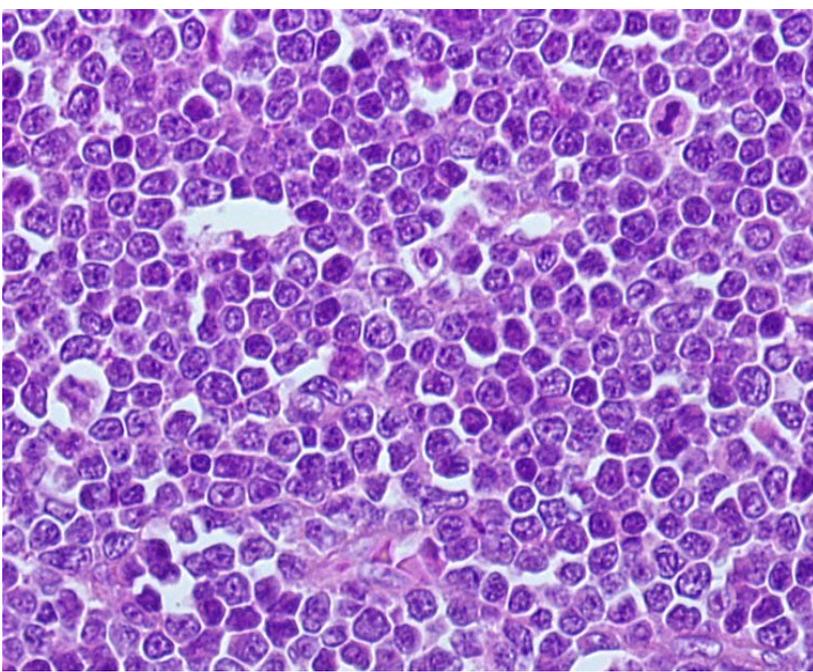
- **Cellules monomorphes**
 - Cytoplasme **basophile, vacuolé**
 - Nombreuses **mitoses et nécroses**

Phénotype caractéristique

CD20+ CD10+ bcl2- bcl6+ MibKi67+++

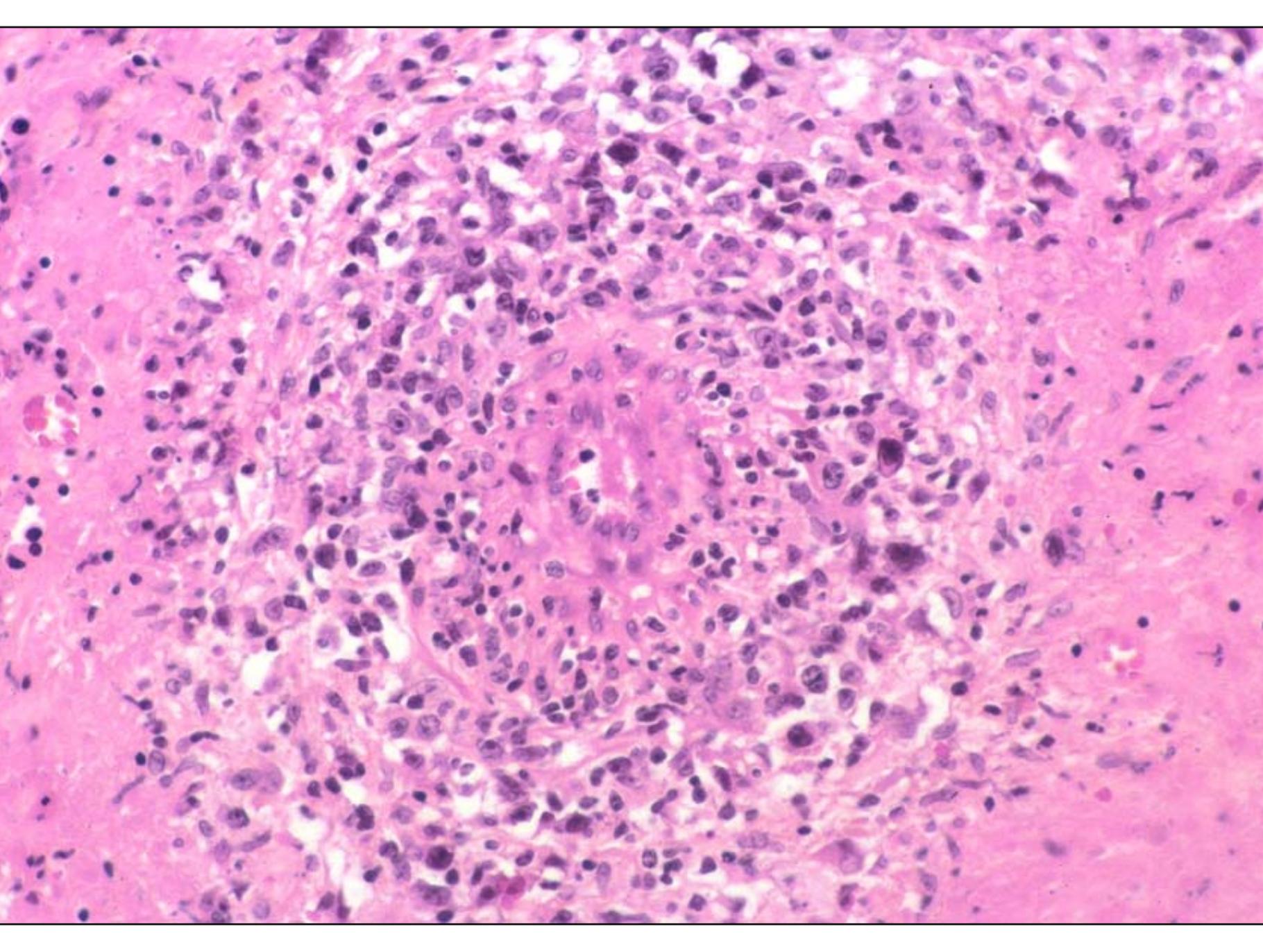


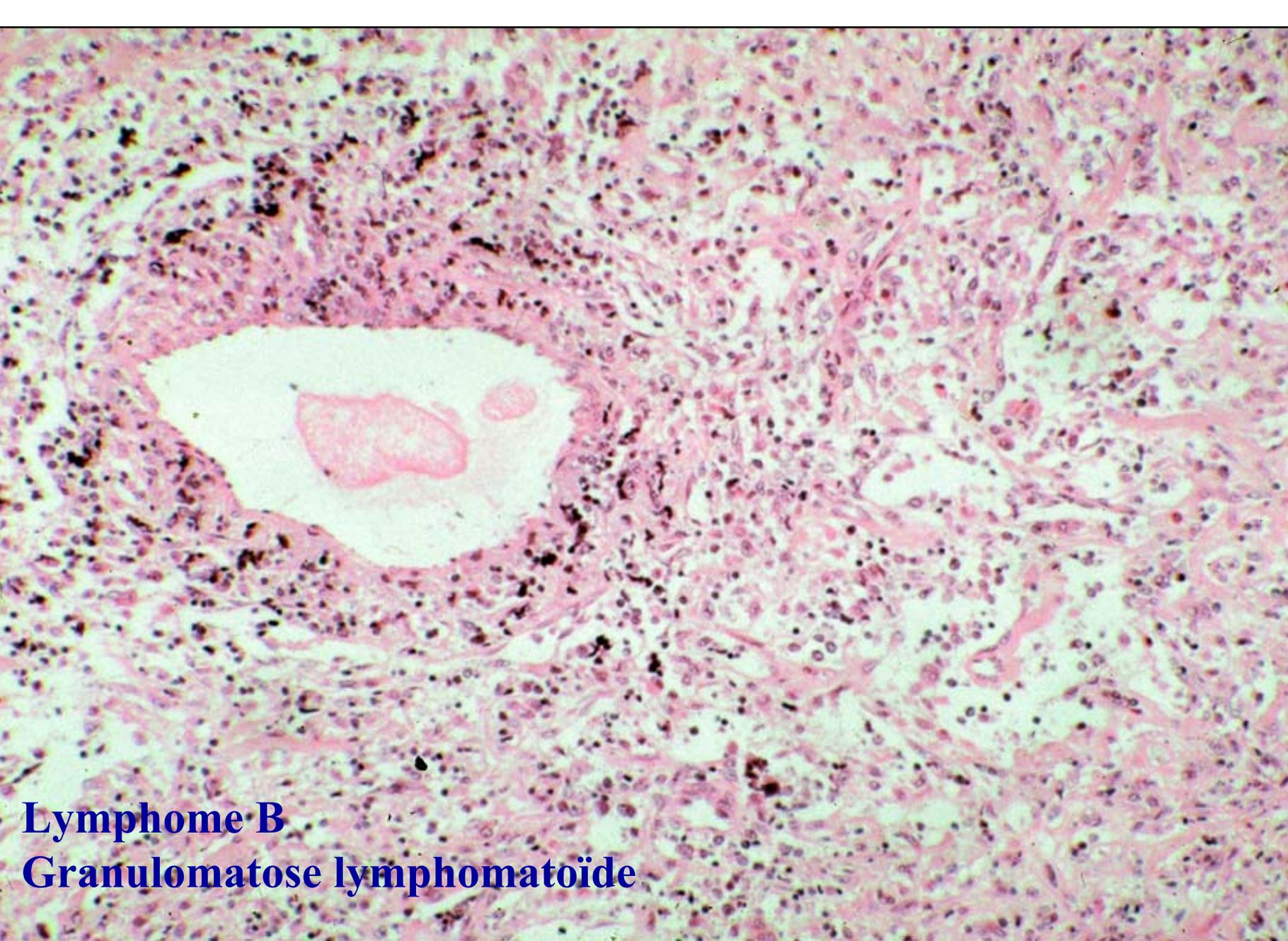




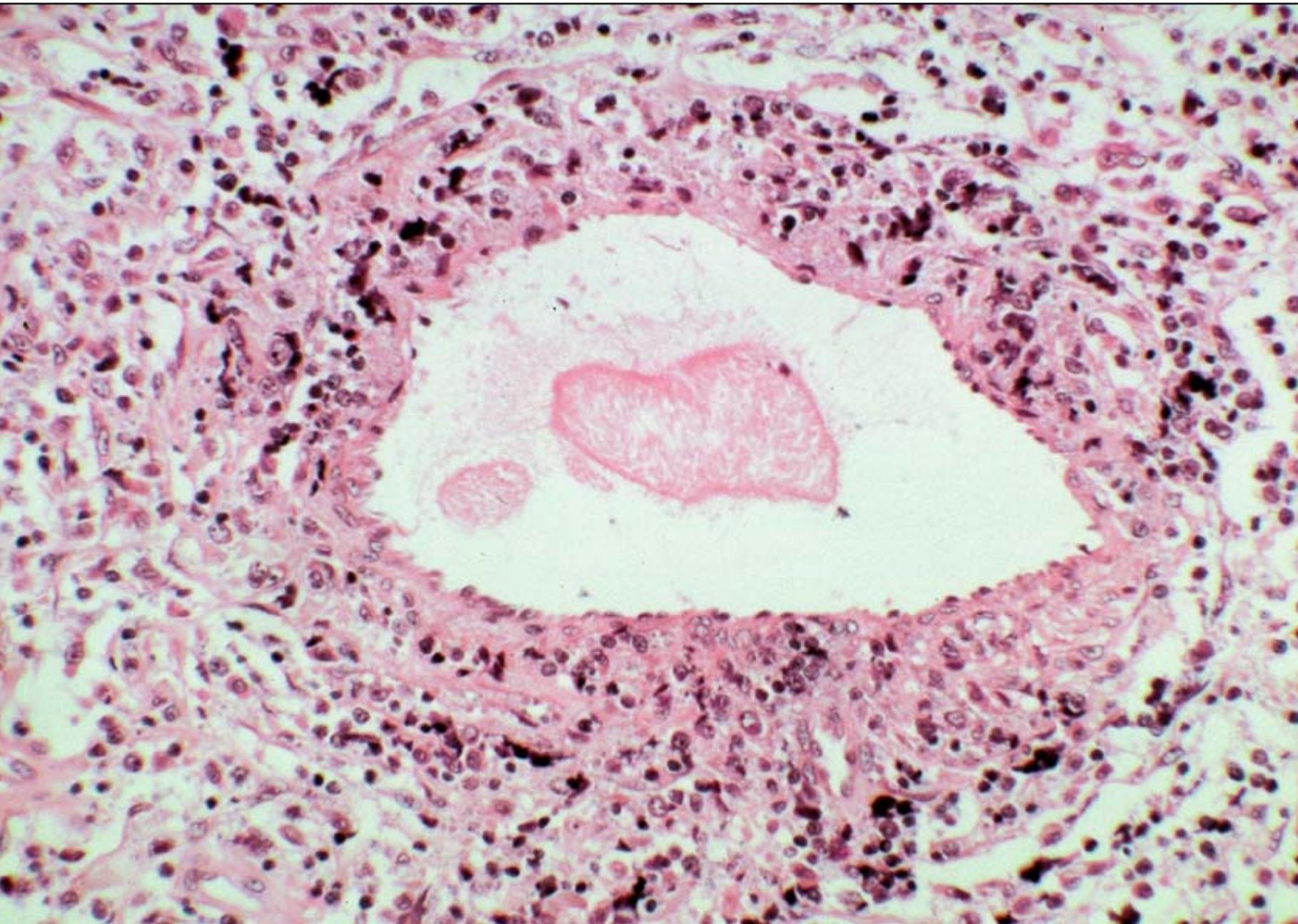
Lymphome pulmonaire de type granulomatose lymphomatoïde

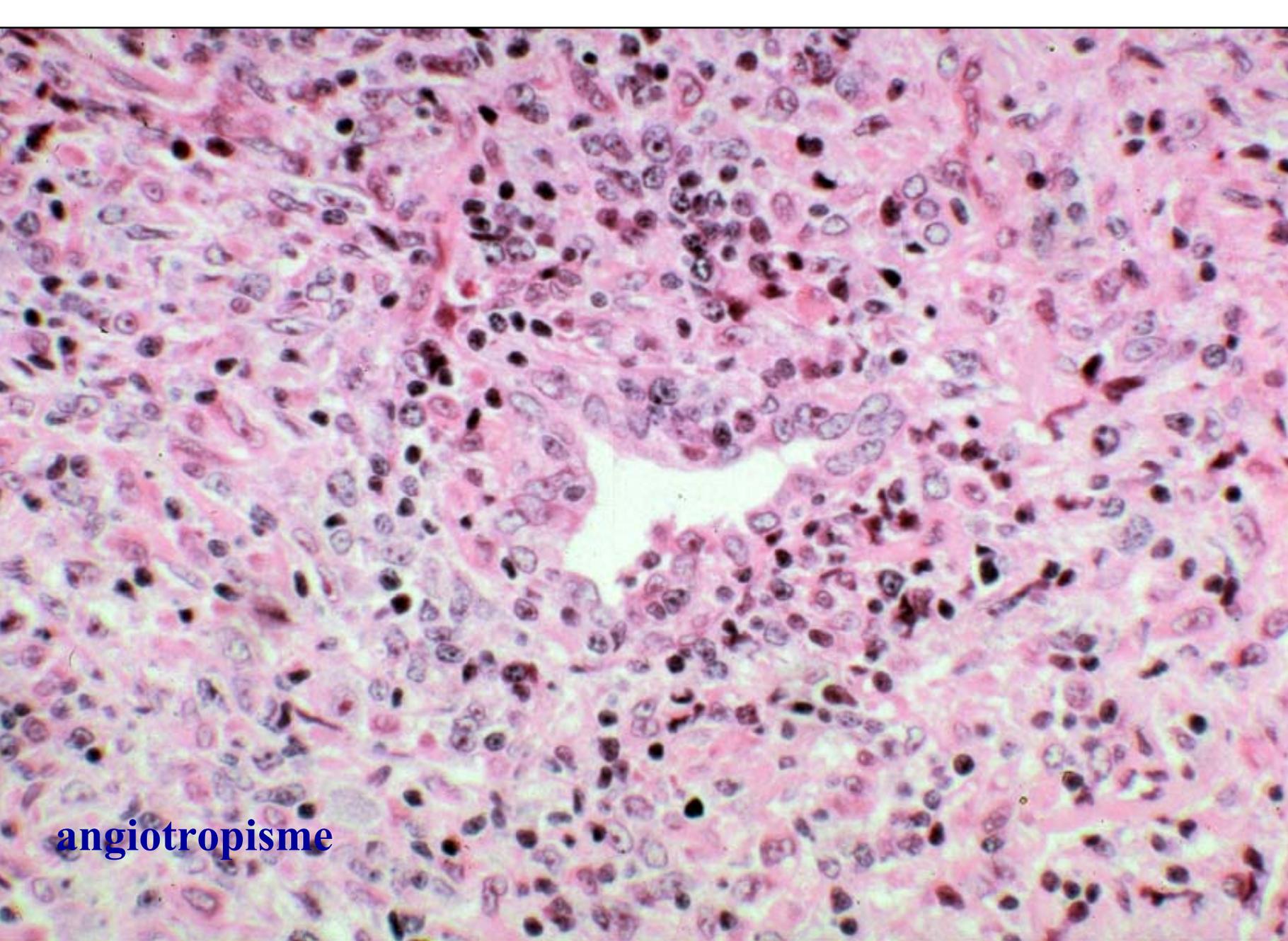
- Infiltrat lymphoïde **polymorphe**
- **Angio-centrisme et angio-destruction**
- Quelques cellules de **grande taille** :
 - **CD20+**
 - **LMP1+**





Lymphome B
Granulomatose lymphomatoïde



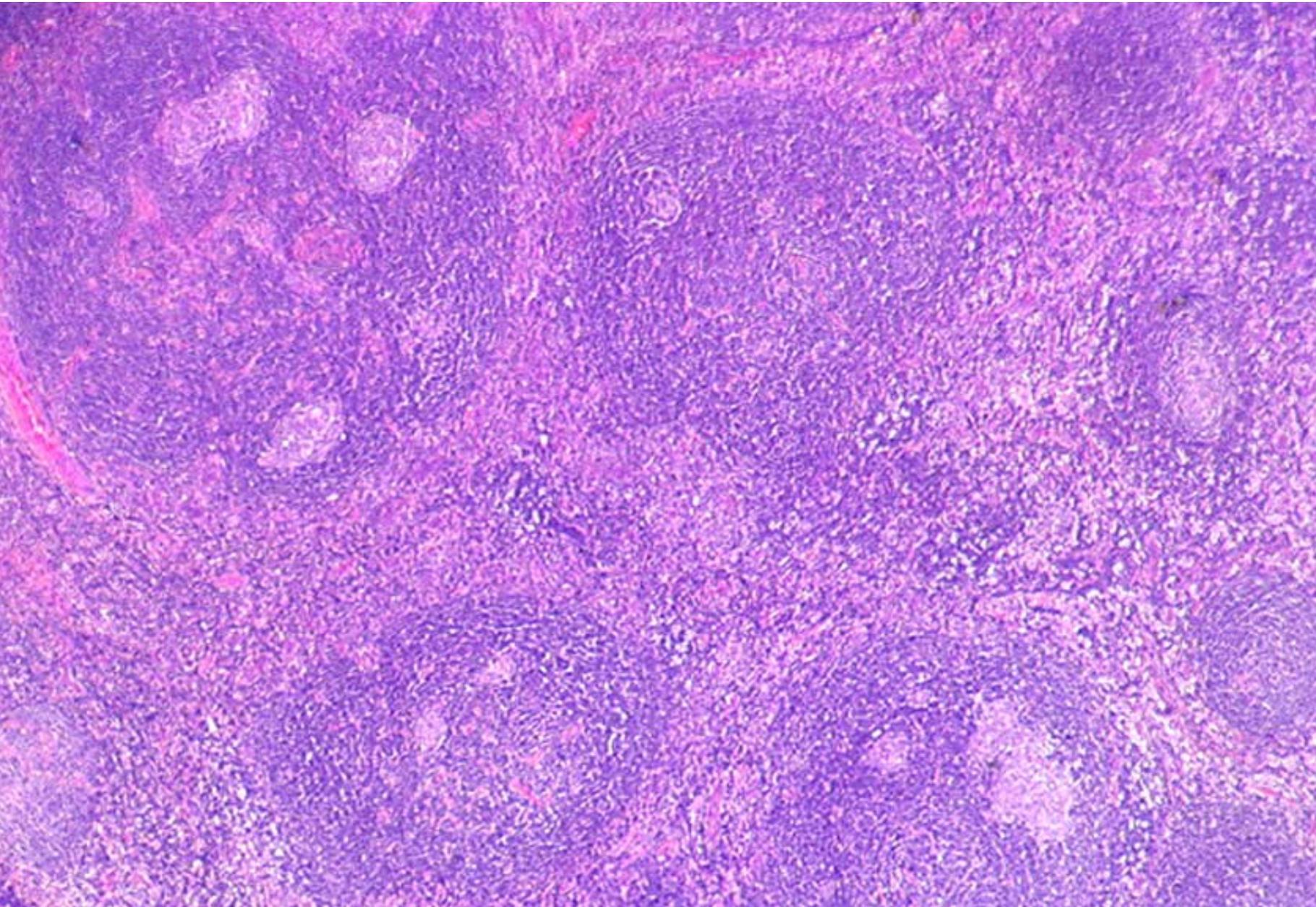


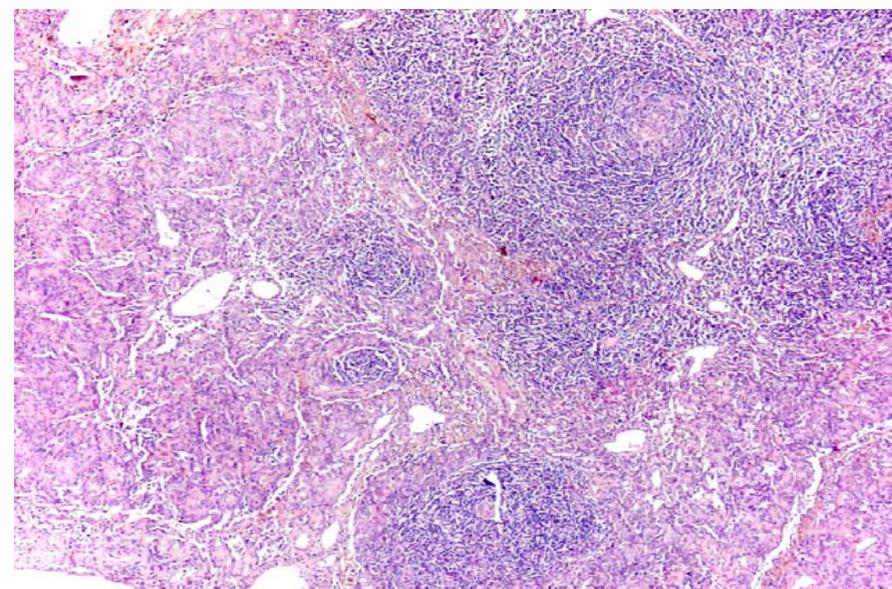
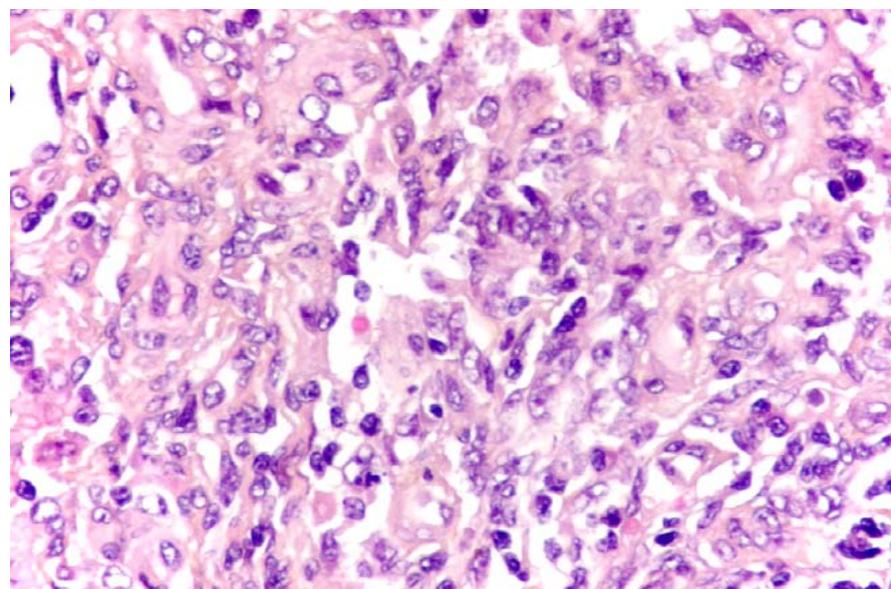
angiotropisme

HHV8 et lymphome

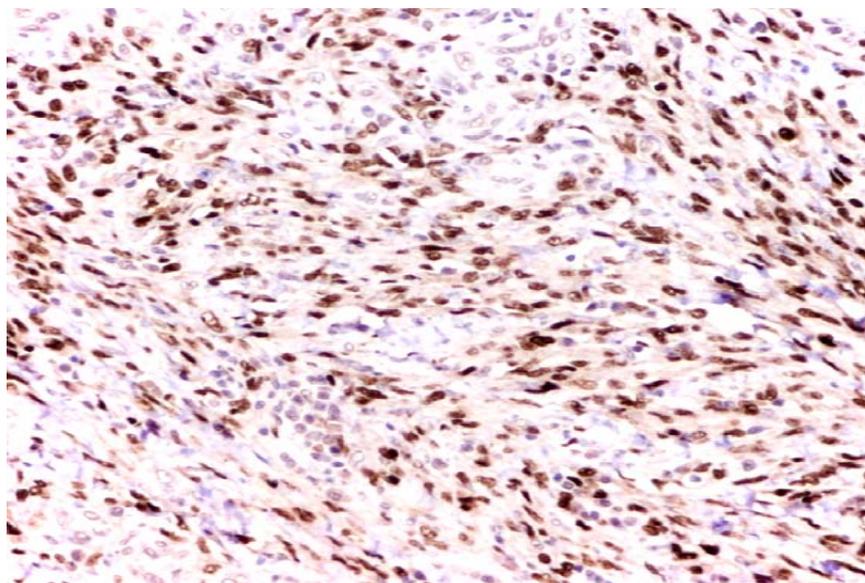
- **Maladie de Castleman**
 - (Type fibro-hyalin)
 - Type plasmocytaire
- **Sarcome de Kaposi**
- **Lymphome des séreuses**

Maladie de Castleman de type fibro-hyalin



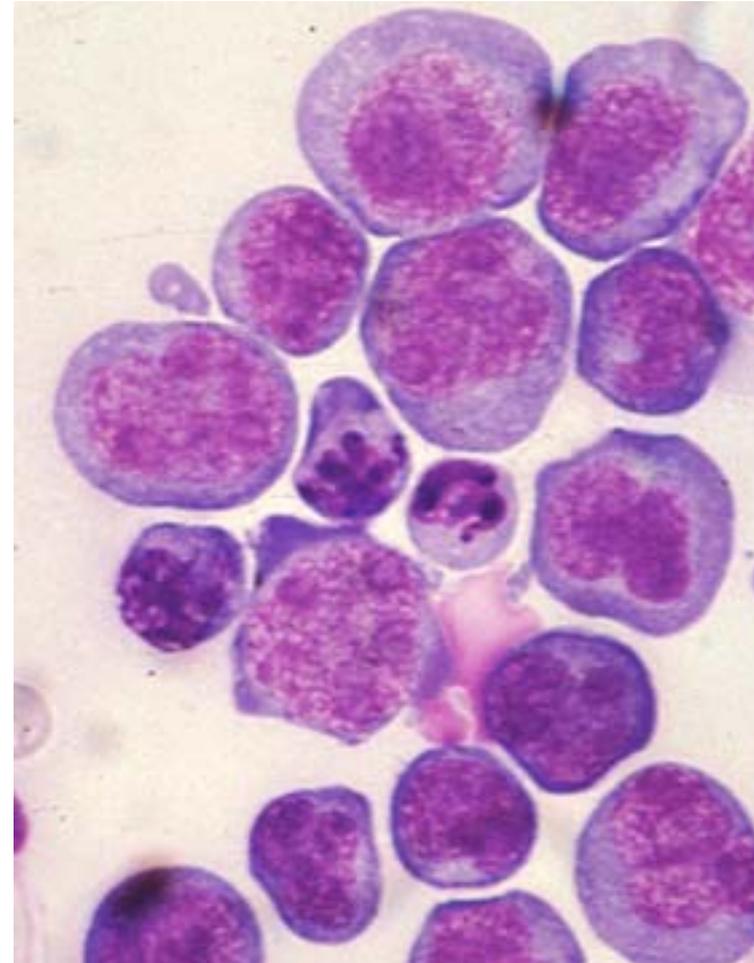


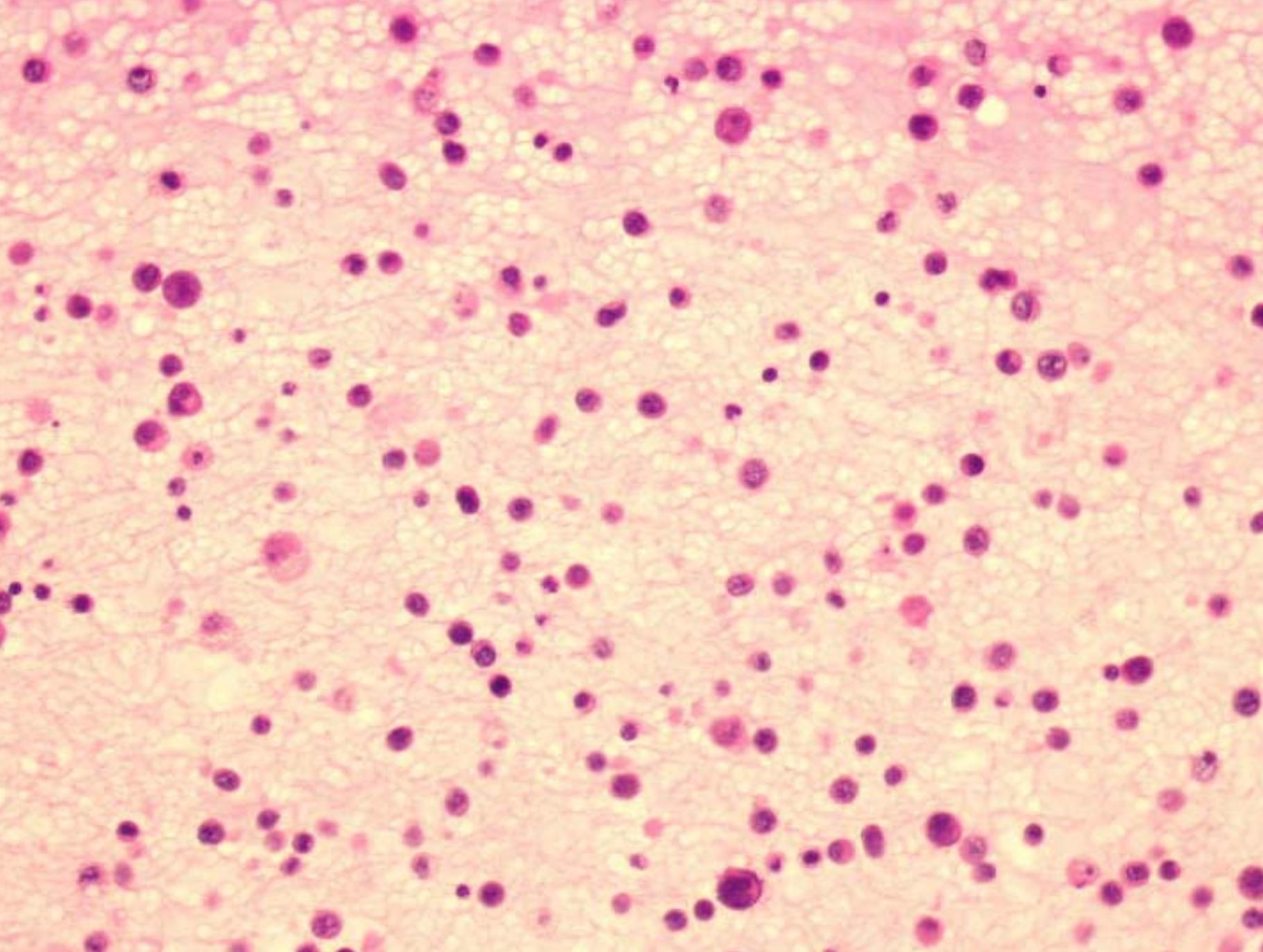
Maladie de Castleman (forme hyaline vasculaire à droite) et **sarcome de Kaposi** (à gauche)
prolifération vasculaire prolifération vasculaire HHV8+.

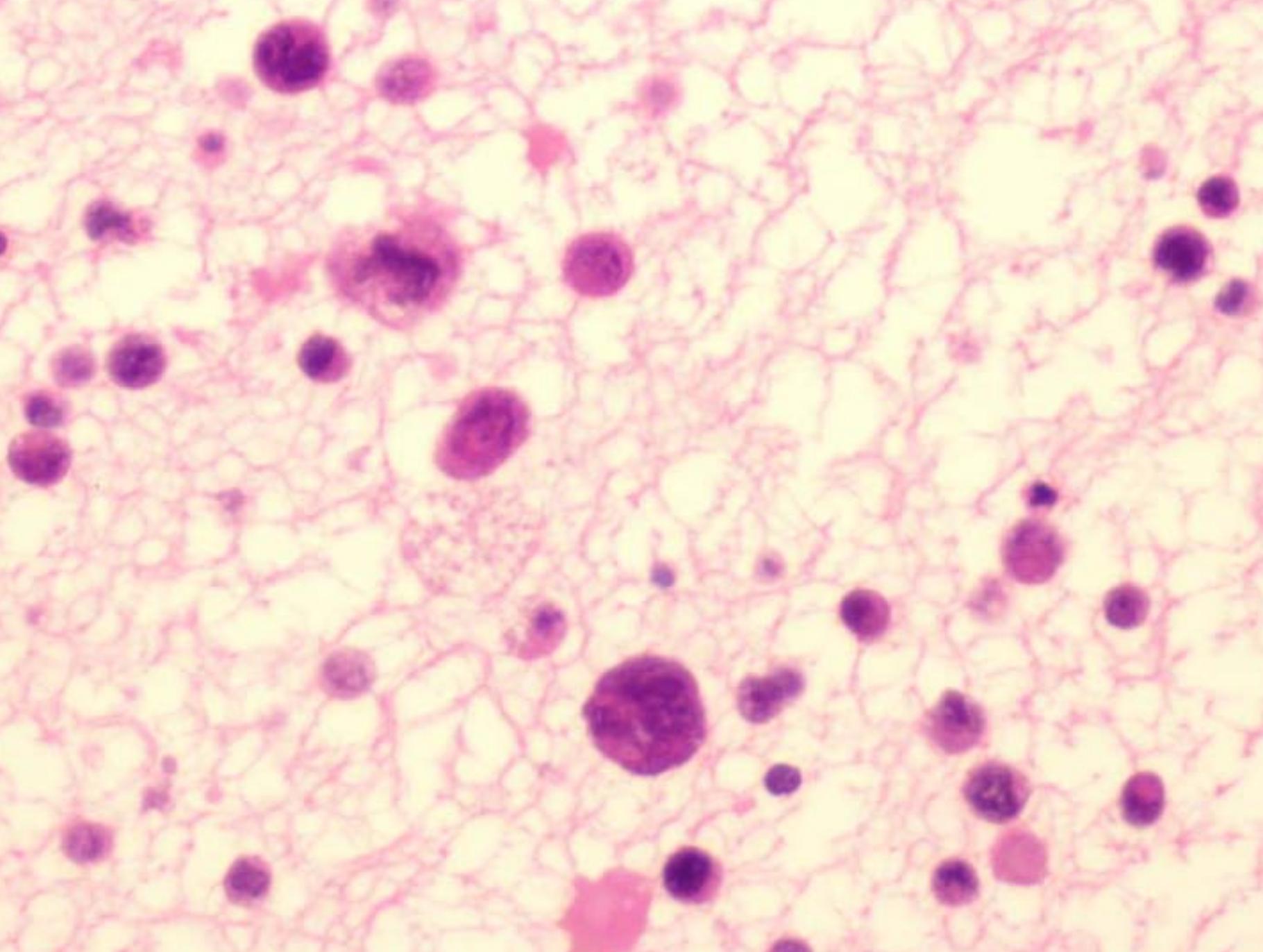


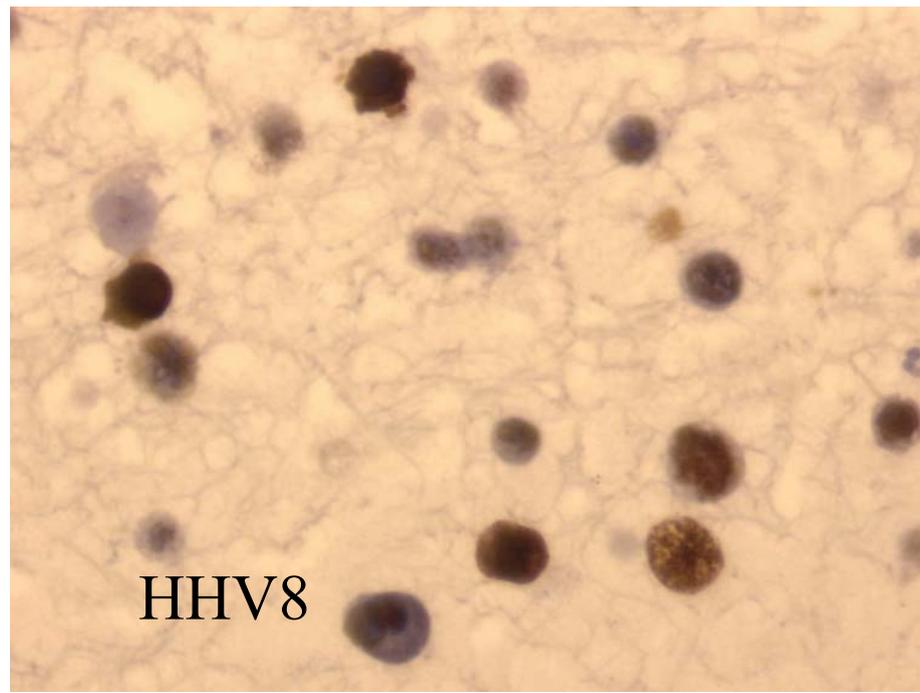
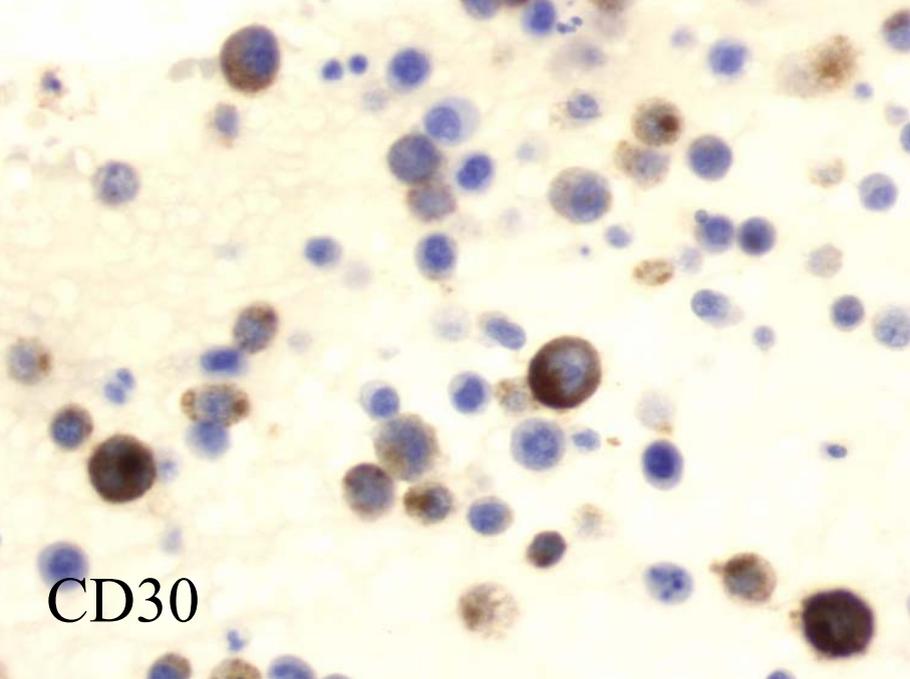
Lymphome des séreuses

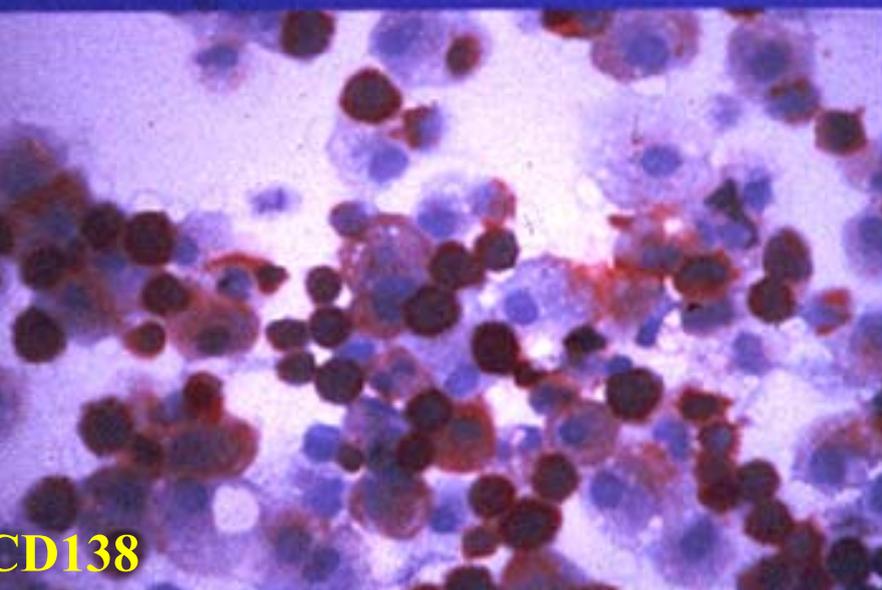
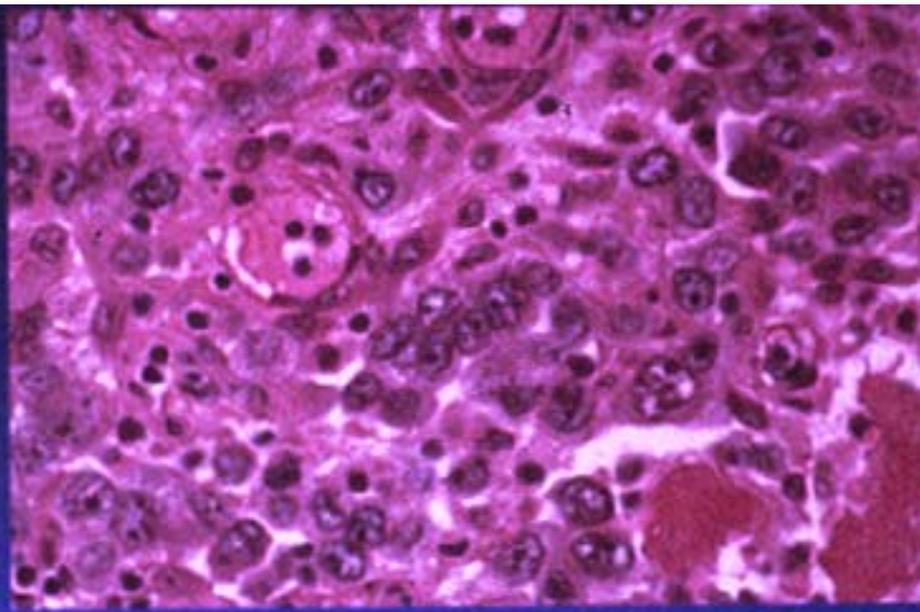
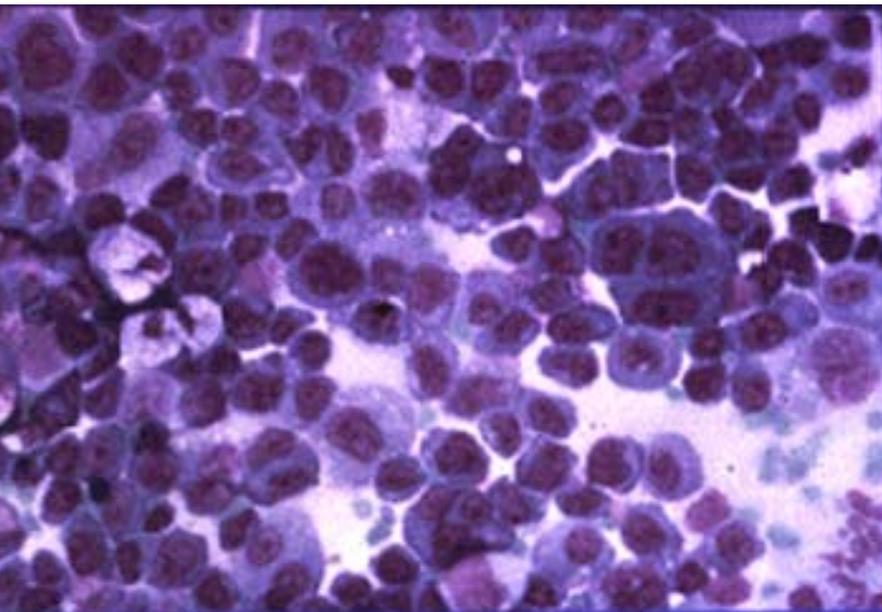
- Type rare de lymphome à grandes cellules (Knowles, 1995)
- Décrit initialement chez les patients HIV+
- Aussi patients âgés, post-transplantation
- Epanchements (pleural, péricardique, péritonéal)
absence de masse tumorale
- Cellules volumineuses atypiques (\pm Ib)
- Phénotype : CD20-, CD79a-, CD138 \pm , Ig +, **CD30** +, EMA \pm , MUM1+
- **Associé à HHV8**
fréquente co-infection avec **EBV**.



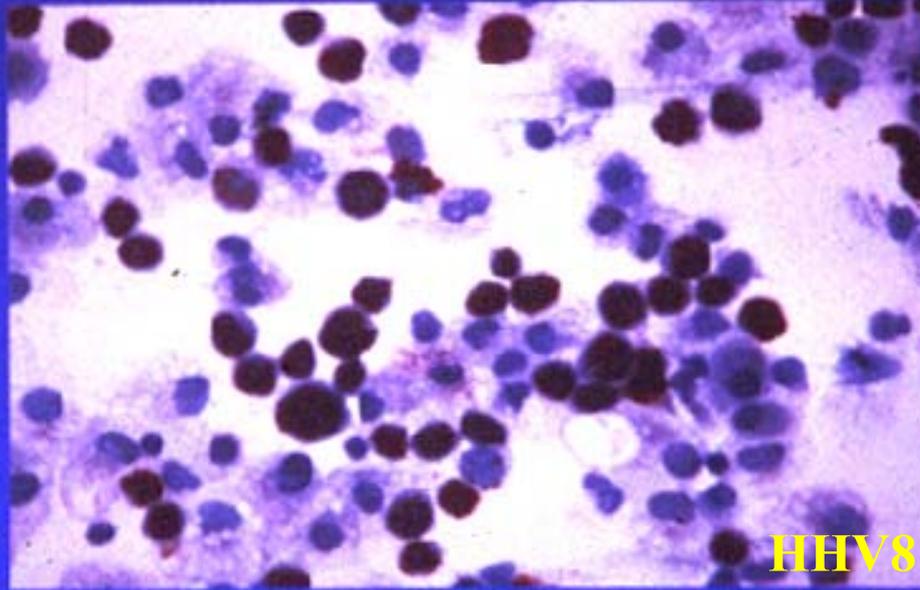








CD138



HHV8

Lymphome des séreuses

Lymphome et infection

conclusion

- Importance de reconnaître les lymphomes associés aux infections dans les classifications futures
- Implications physio-pathologiques
- Relevance clinique
- Traitement approprié : antibiotiques...
- Prévention des patients chroniquement infectés