

# **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**

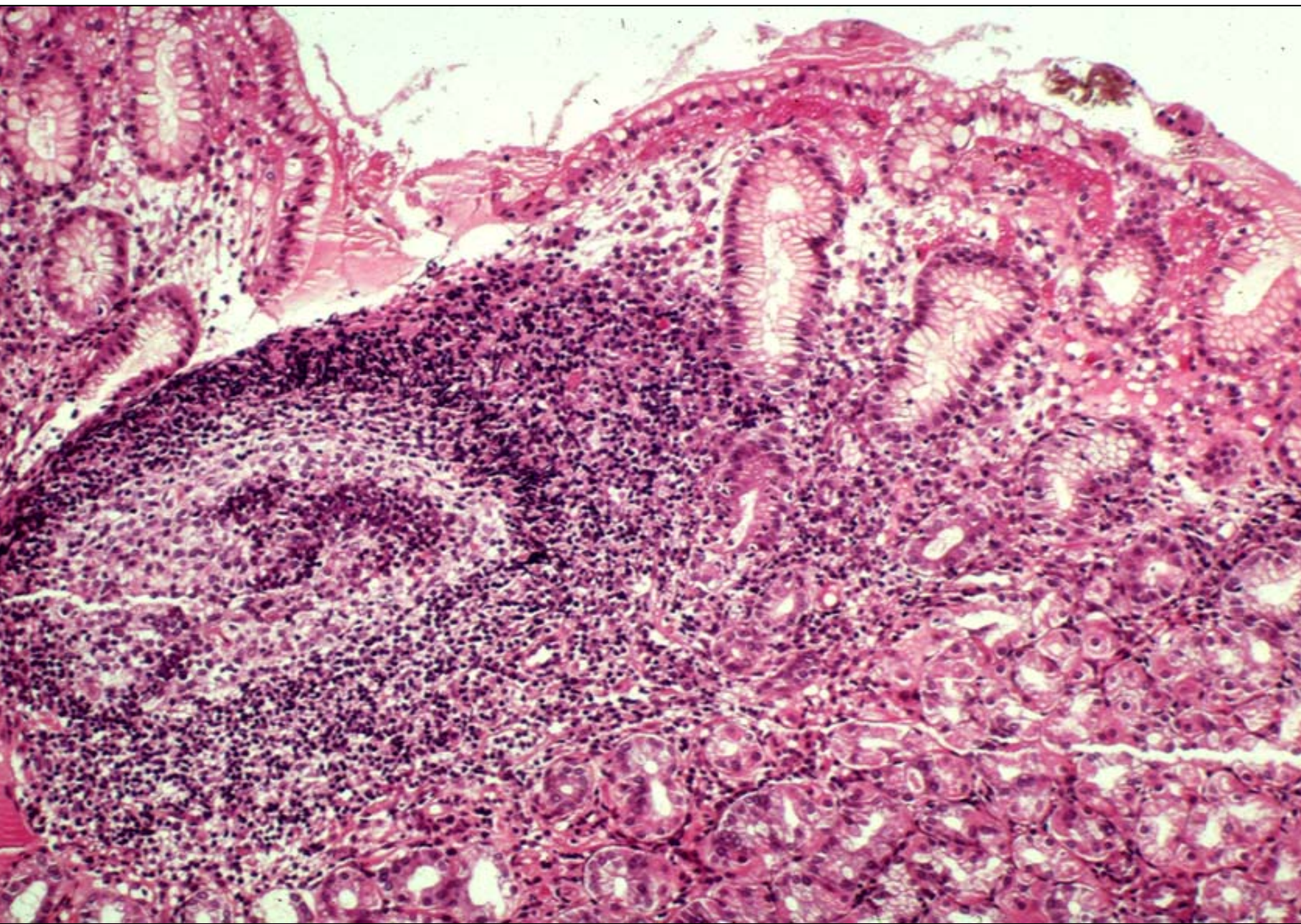
# Lymphomes - Epidémiologie

- 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

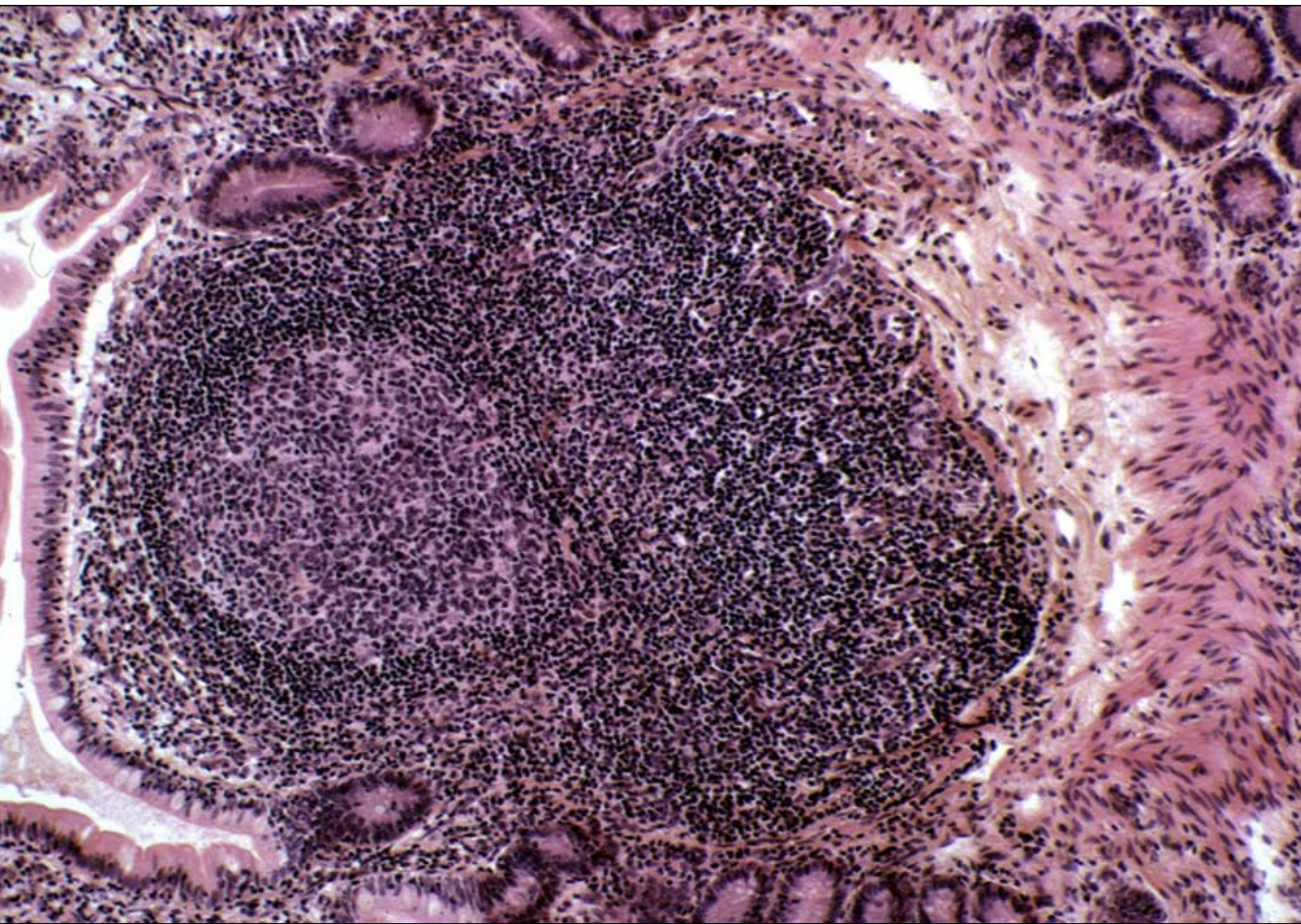




# ORIGINE

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





# **Lymphome et infection**

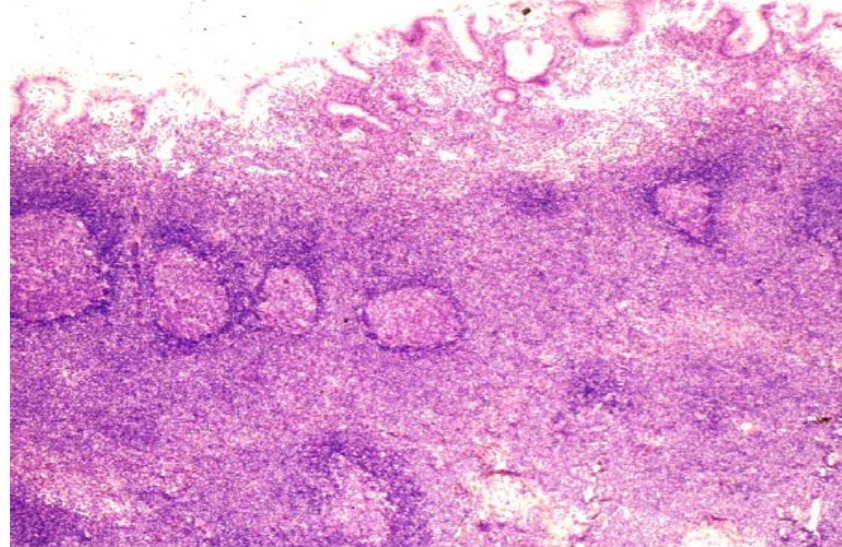
## **origine : zone marginale**

- 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

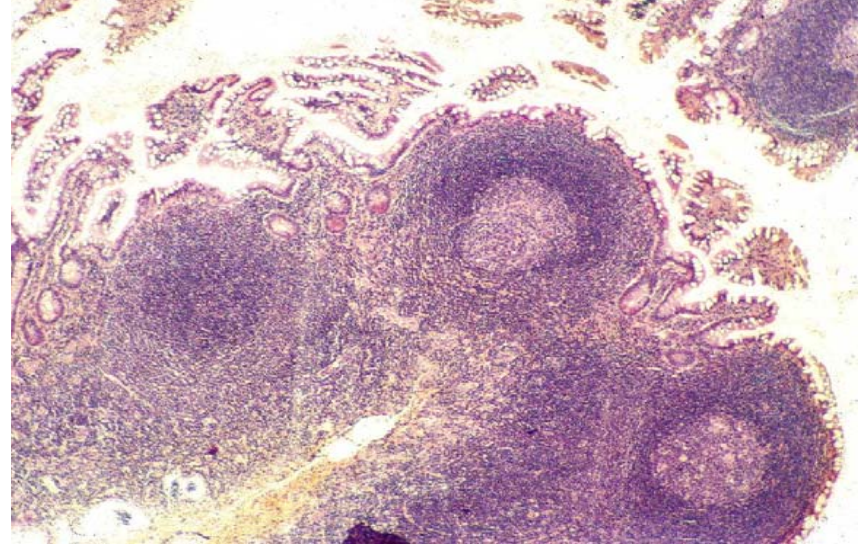
# **Lymphomes B des zones marginales extra-ganglionnaires**

- **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<sub>±</sub>





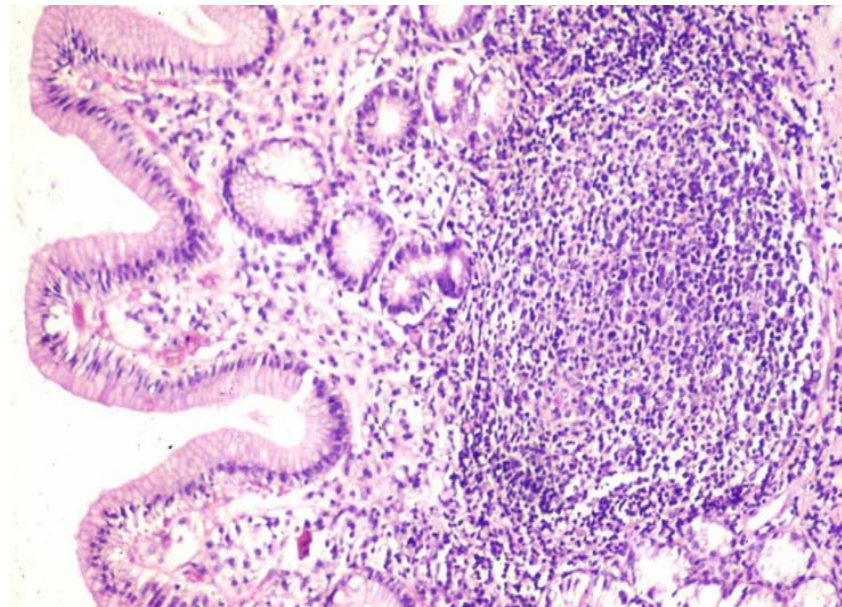
**Prolifération lymphoïde avec follicules activés**



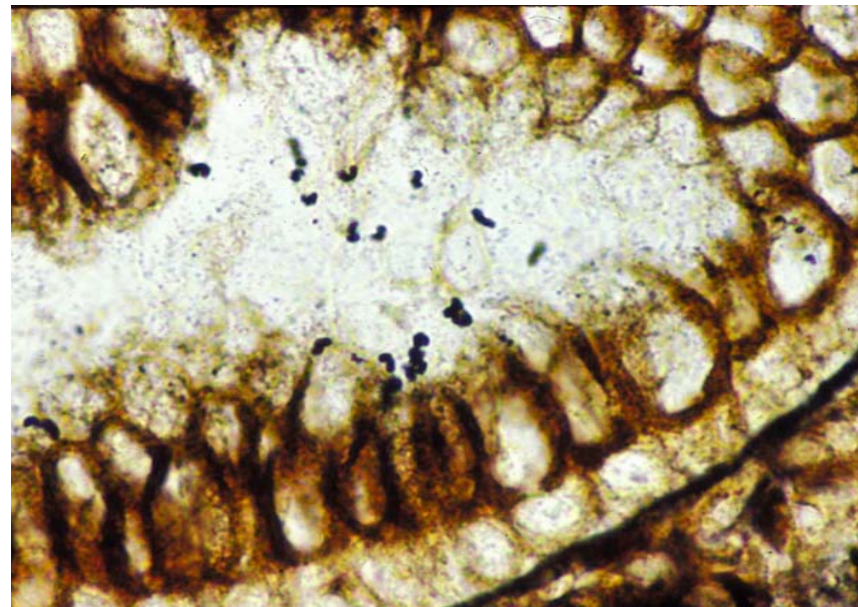
**Plaque de Peyer**

## **Lymphome du malt gastrique**

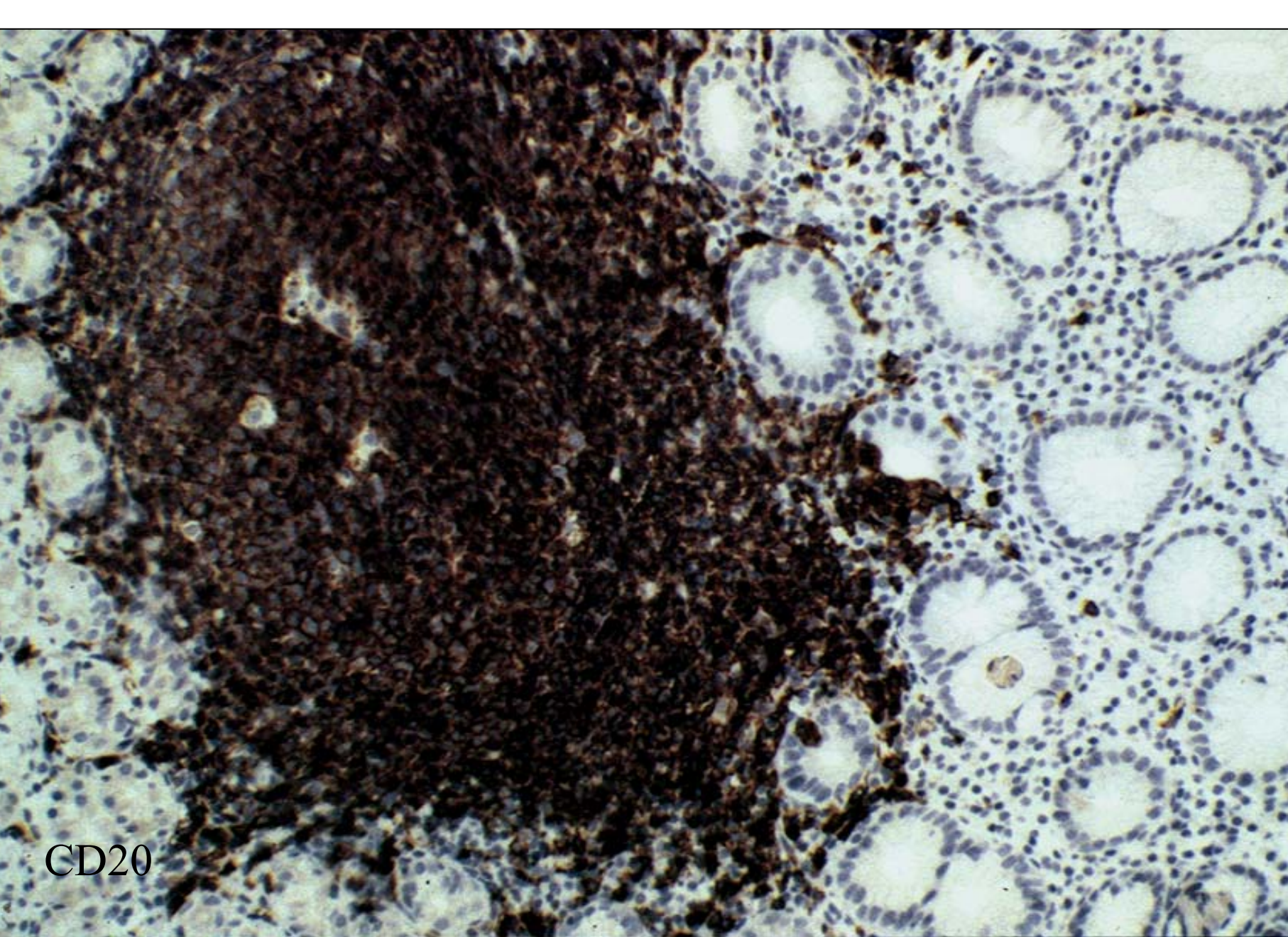
**Gastrite folliculaire**



**Hélicobacter Pylori (Warthin Starry)**

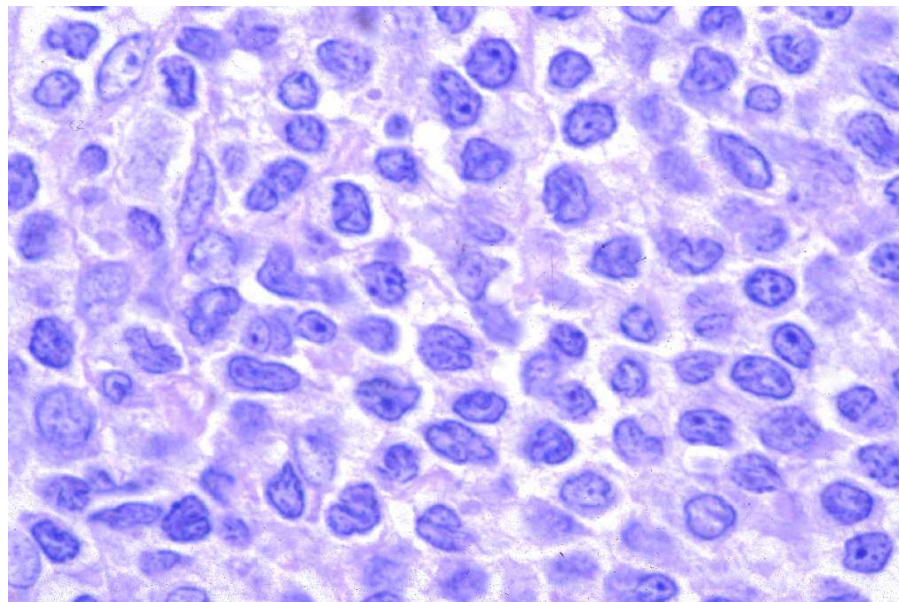
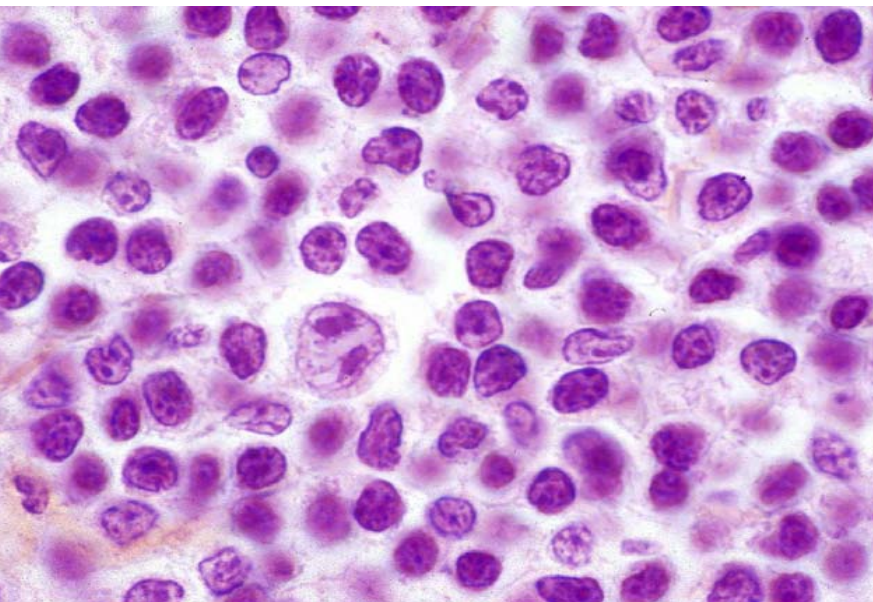






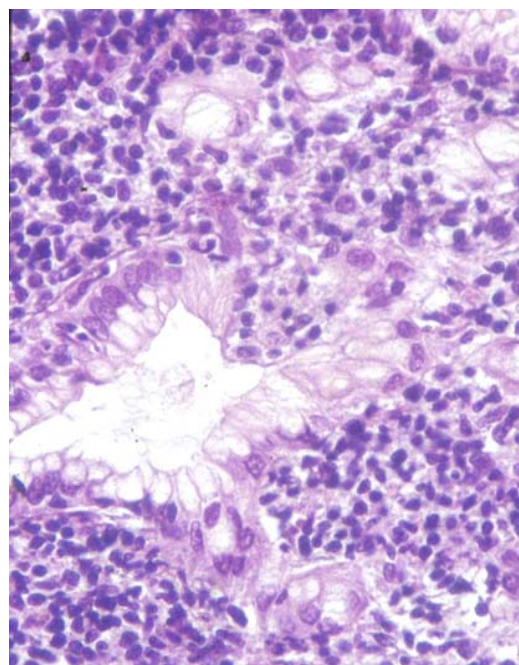
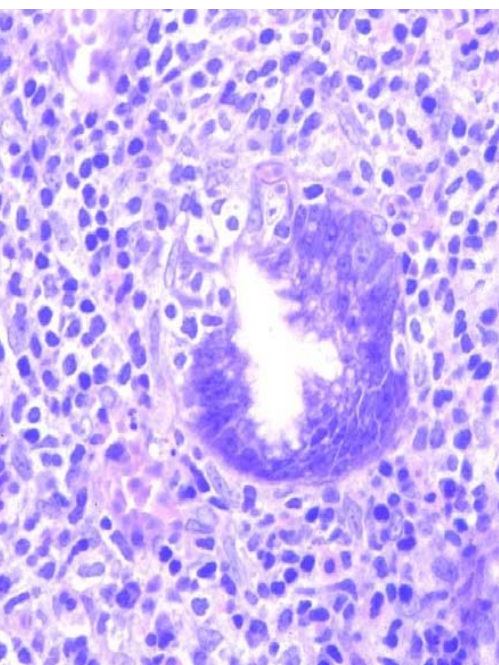
CD20





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

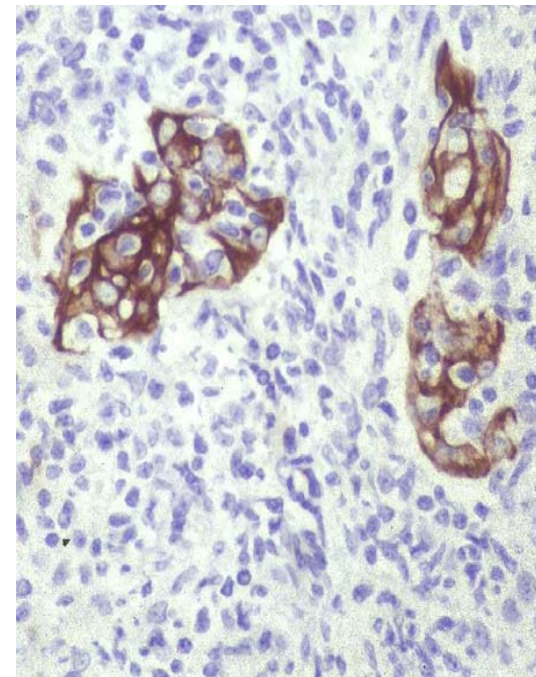
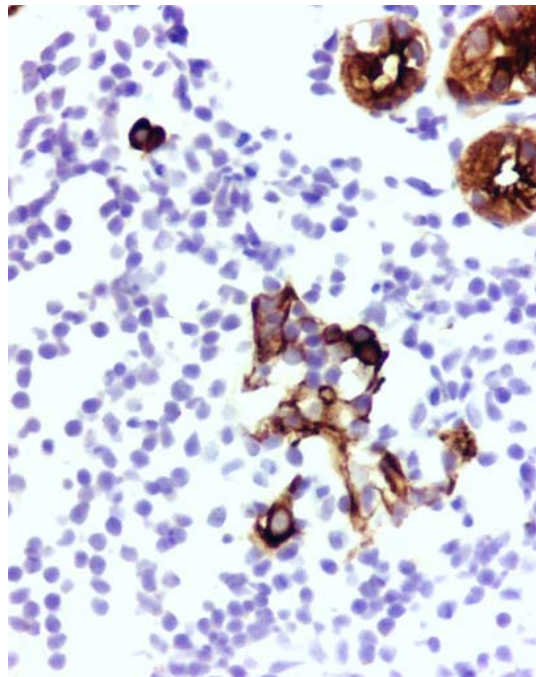




**LLE**  
**nids intra-épithéiaux de CCL.**

**LLE mieux mis en évidence**  
**avec la cytokératine.**

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



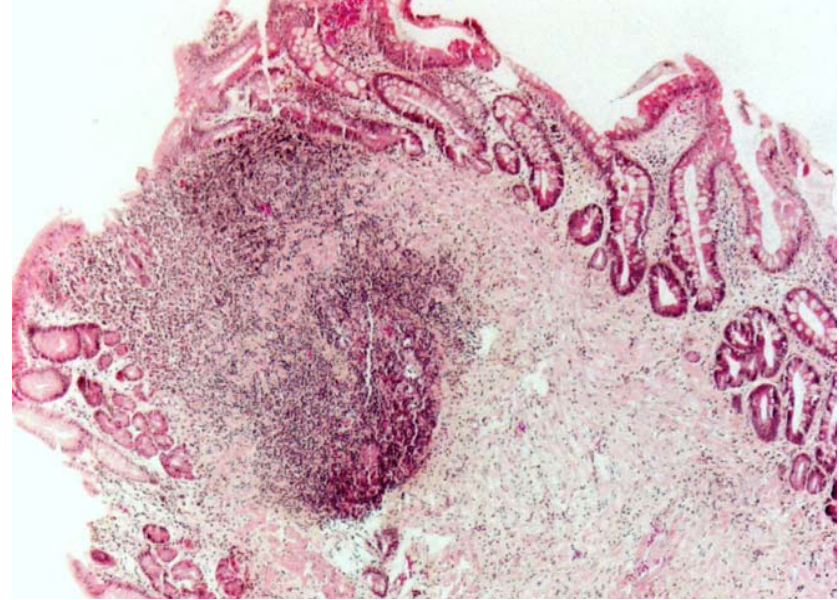
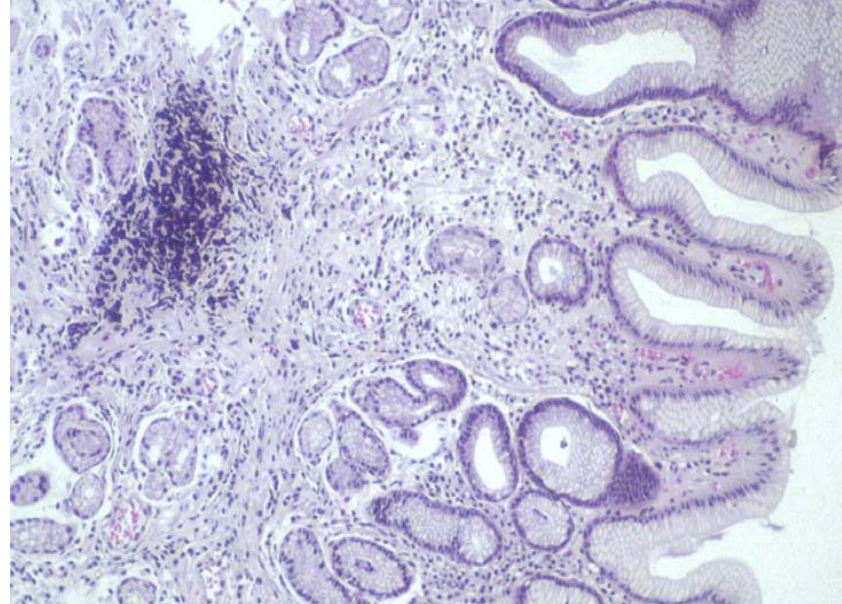
# Lymphome gastrique du Malt de faible malignité : protocole thérapeutique

- 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

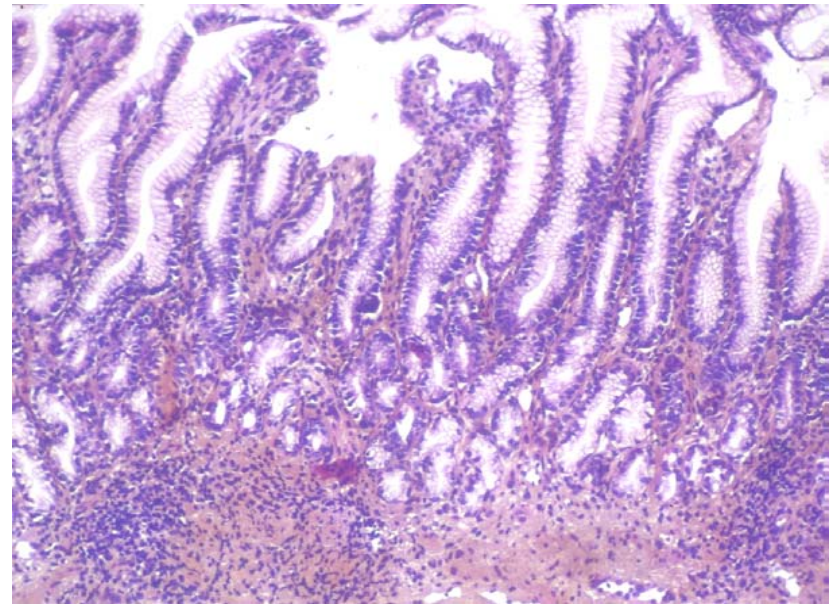
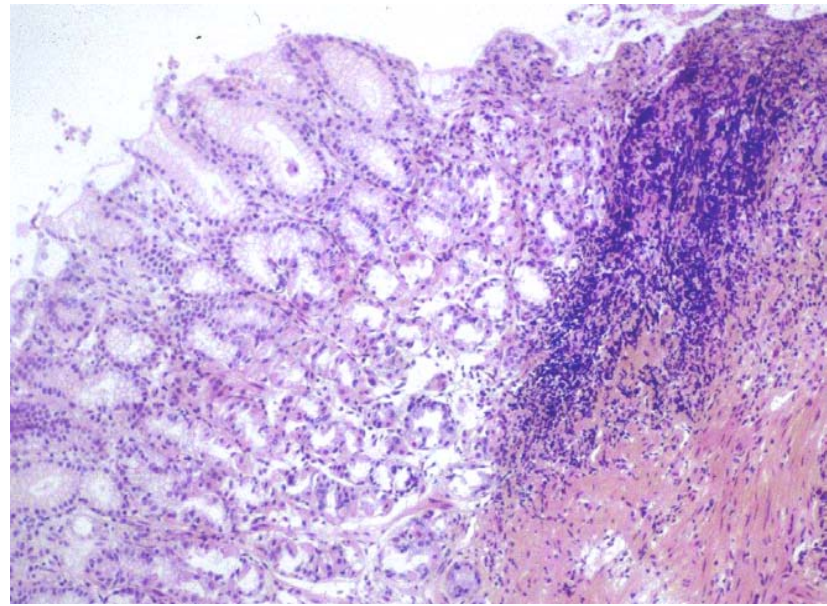
Grade	Description
0	Normal
1	Gastrite chronique active
2	Hyperplasie lymphoïde folliculaire
3	Infiltrat lymphoïde suspect du chorion, probablement réactionnel
4	Infiltrat lymphoïde suspect du chorion, probablement tumoral
5	Lymphome B de bas grade de type Malt



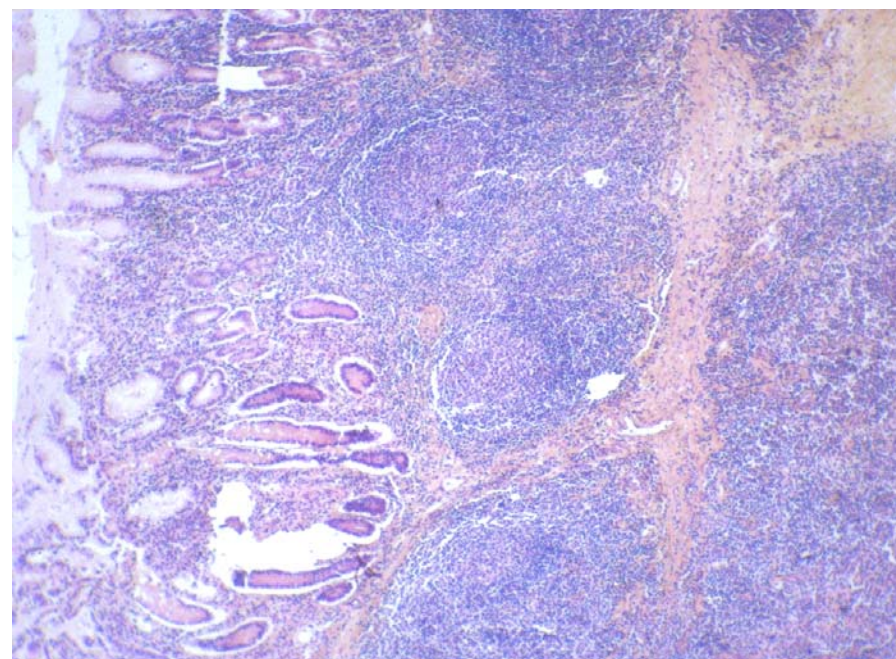
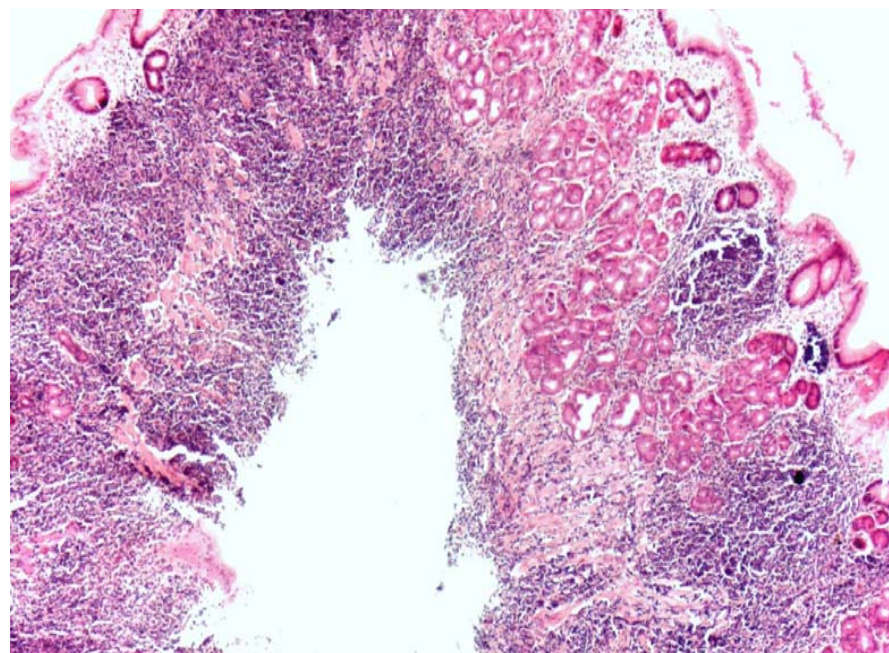


## **Maladie résiduelle minime probable**

**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  $\alpha$   
synthèse d'une chaîne lourde  $\alpha$  anormale
- Cellules T : maladie cœliaque







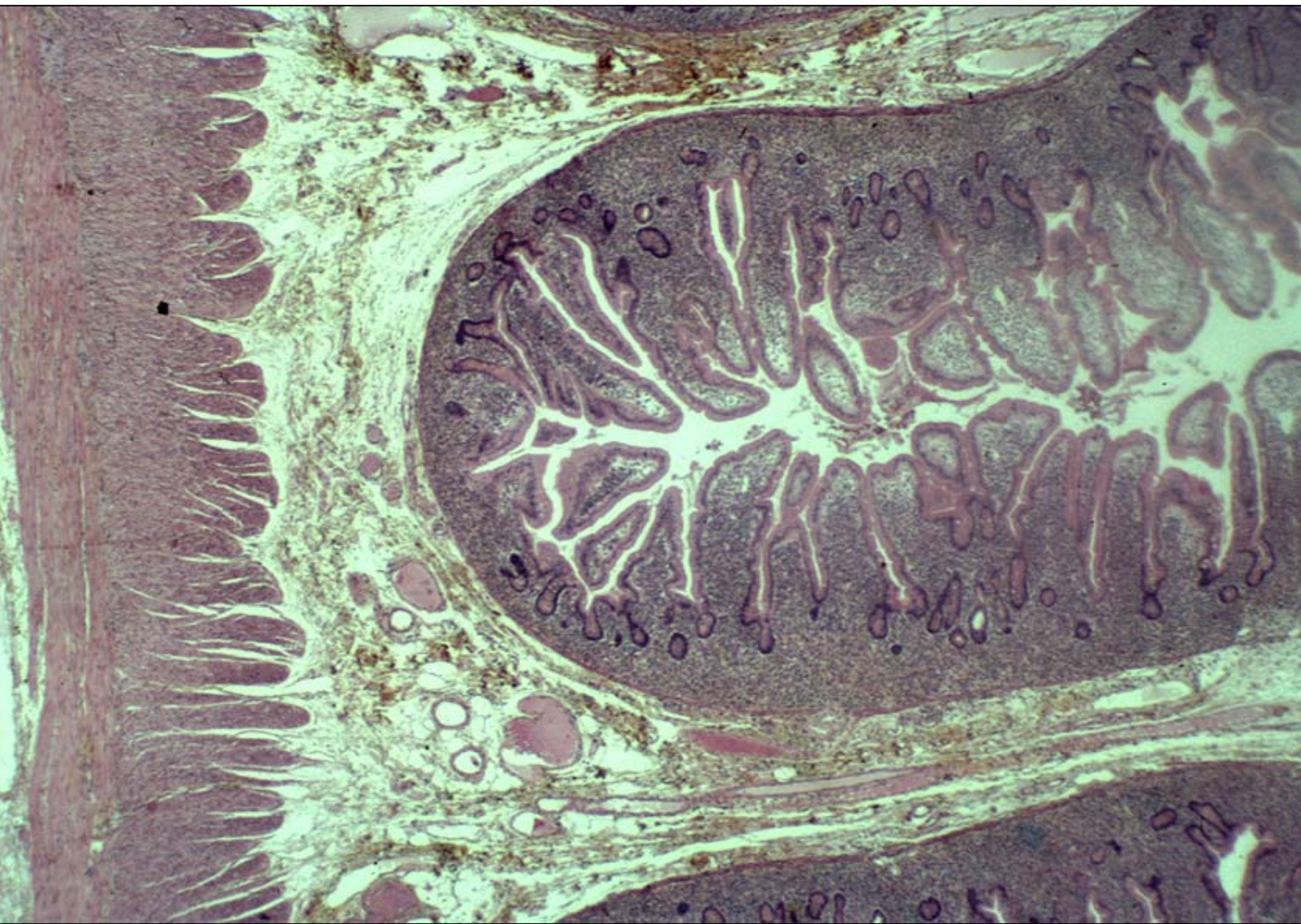
# Maladie des chaînes alpha

3 stades histologiques :

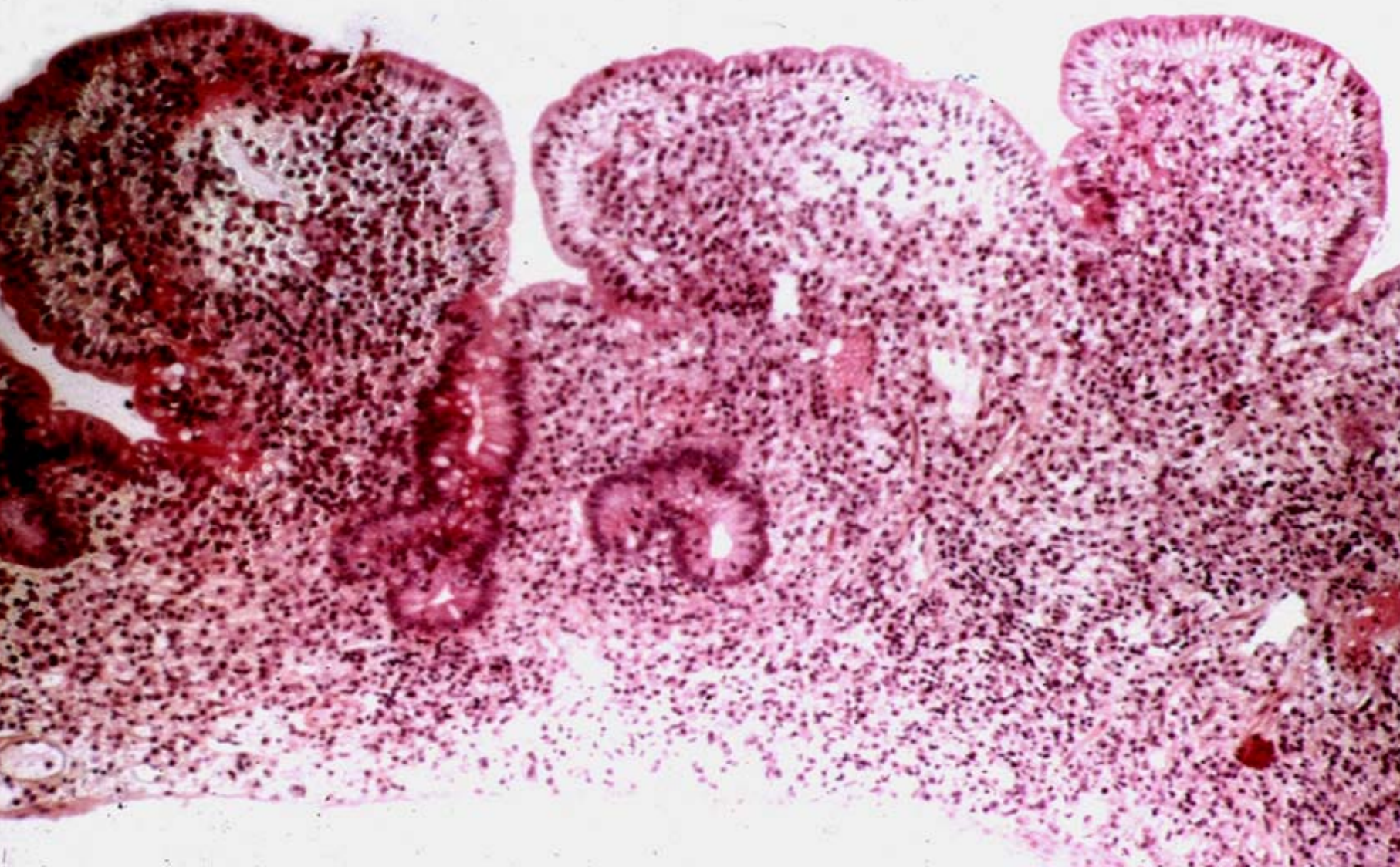
- Stade A : infiltrat intra-muqueux, «non invasif», diffus  
= plasmocytes «matures»
- Stade B : aspect intermédiaire = infiltrat invasif et polymorphe
- Stade C : lymphome immunoblastique

Les 3 stades peuvent

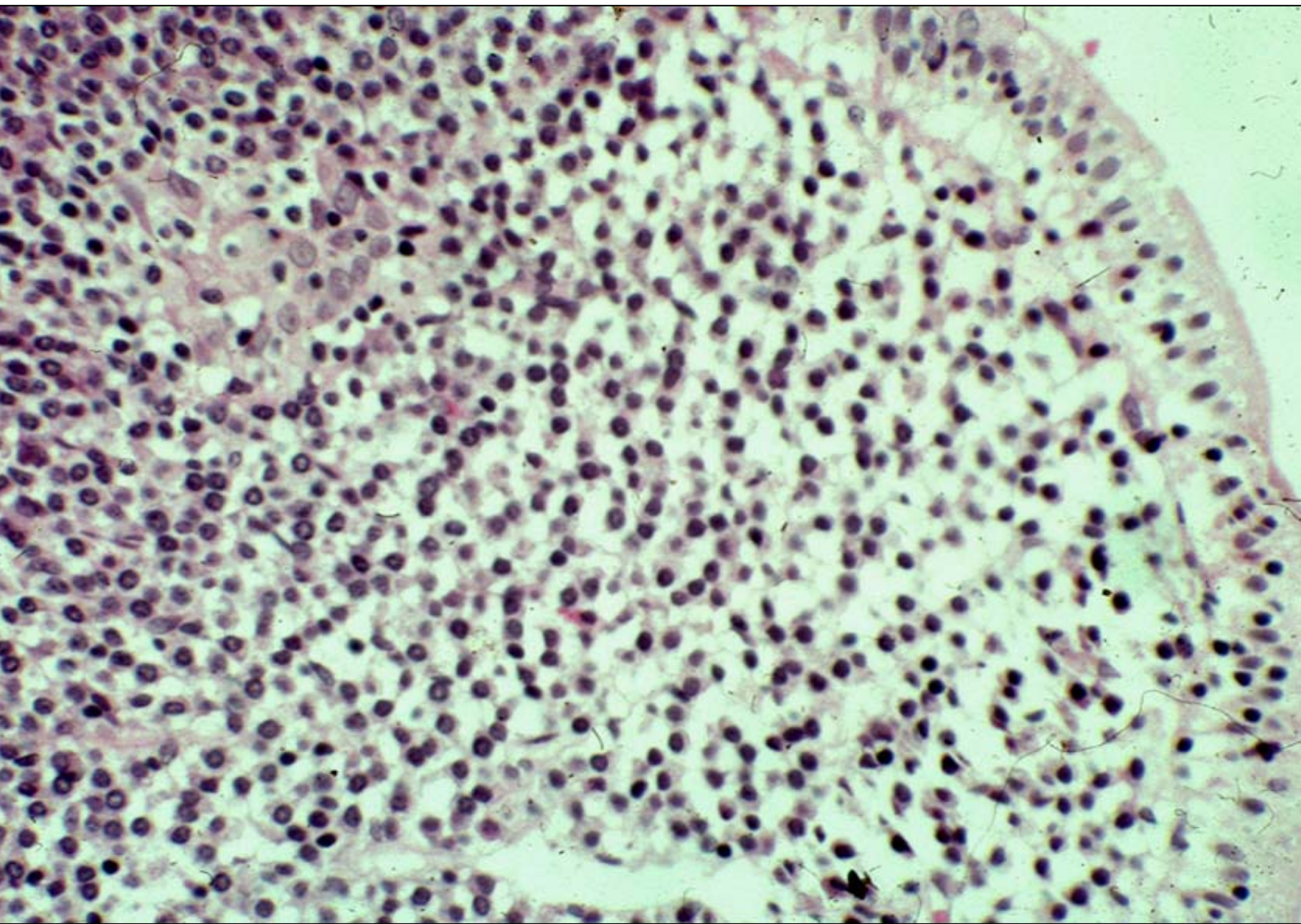
- se succéder dans le temps
- s'observer simultanément dans le même segment ou dans un segment digestif à l'autre



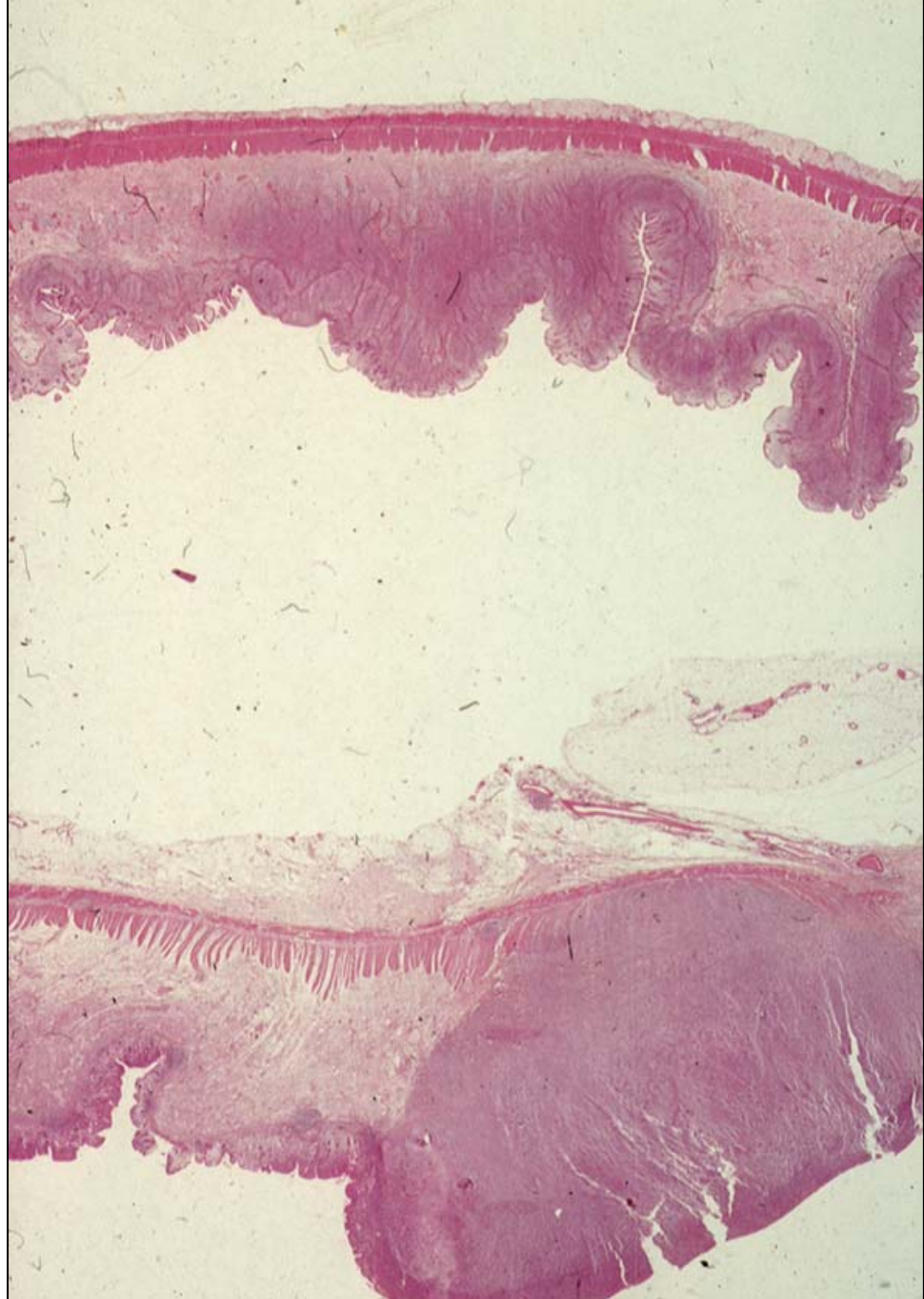


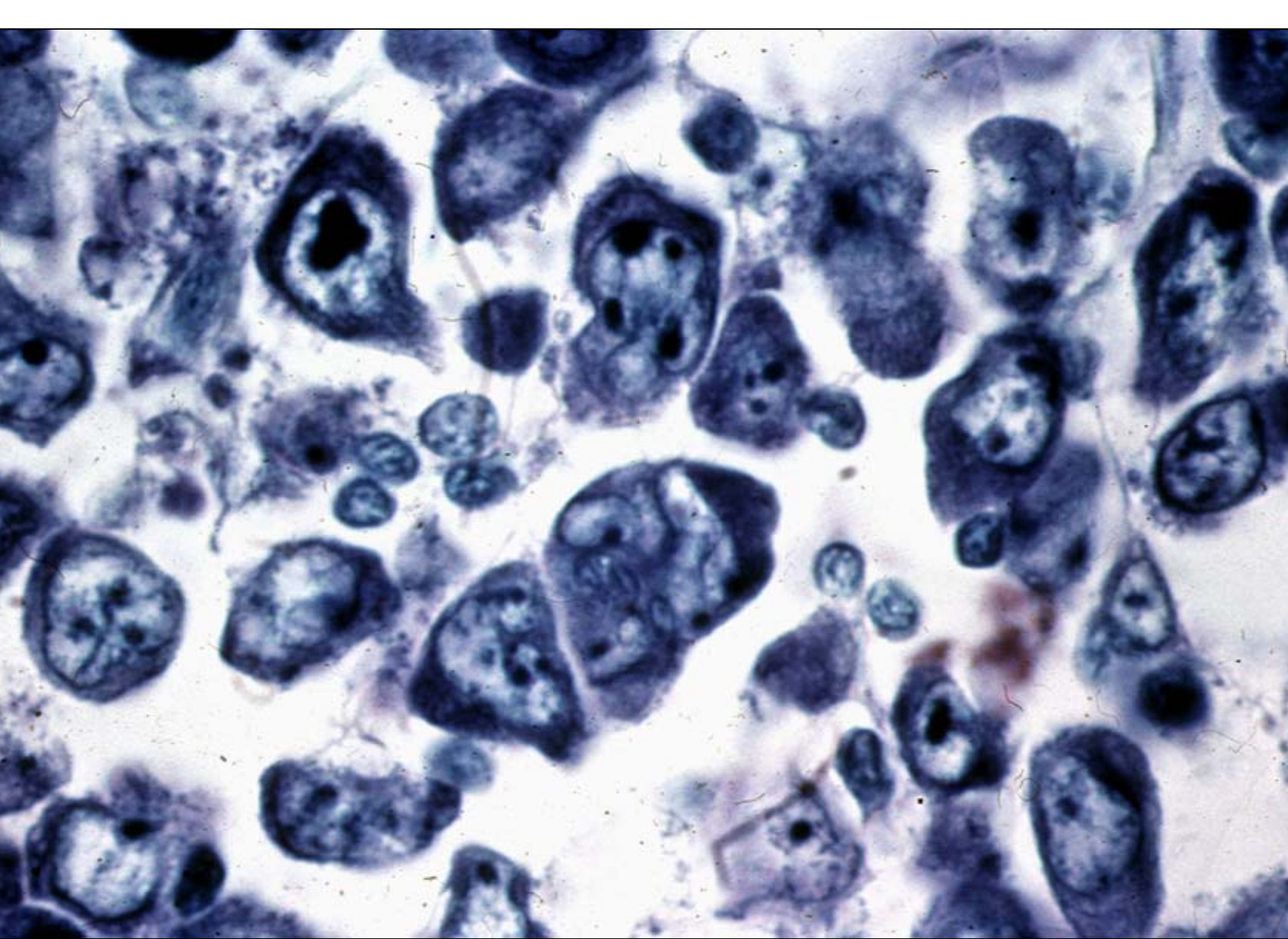












# Maladie des chaînes alpha

Immuno-histochimie :

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





$\alpha$



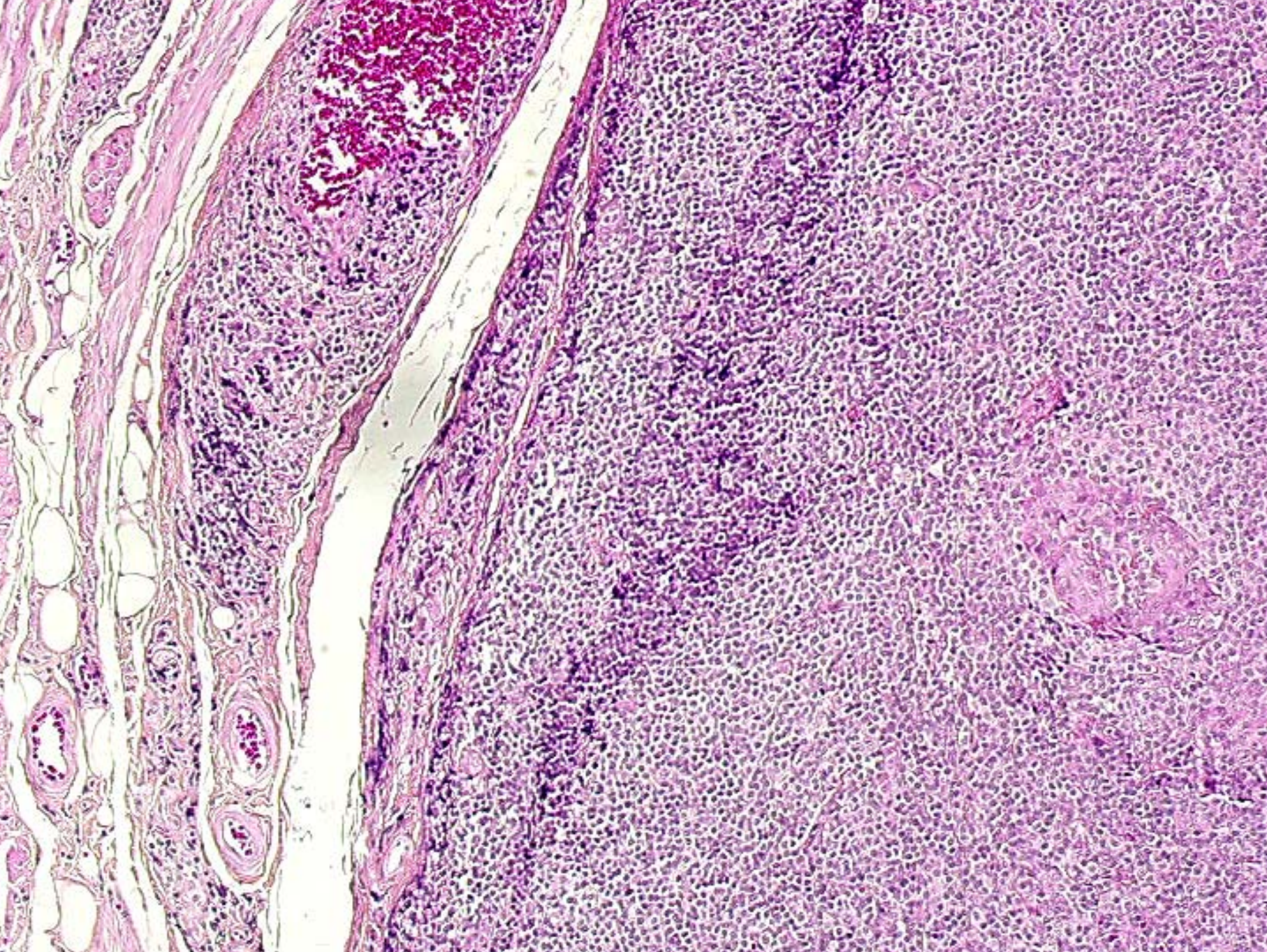
# IPSID

- 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

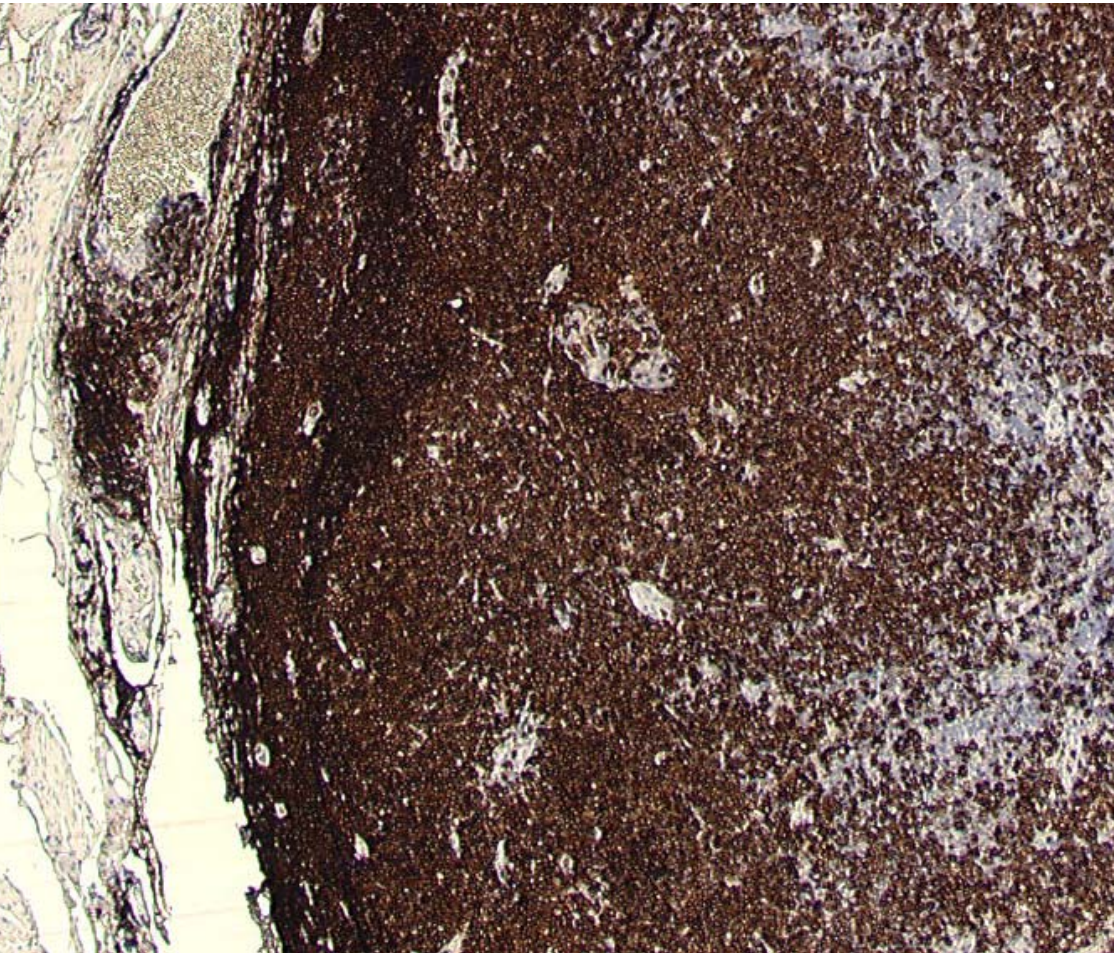
- Siège : orbite, conjonctive, paupières, glandes lacrymales
- Histologie :
  - lymphome B, de faible grade de malignité du MALT. Autrefois dénommé “pseudo-lymphome” en raison de leur bénignité histologique et de leur faible évolutivité clinique
  - parfois lymphome du manteau





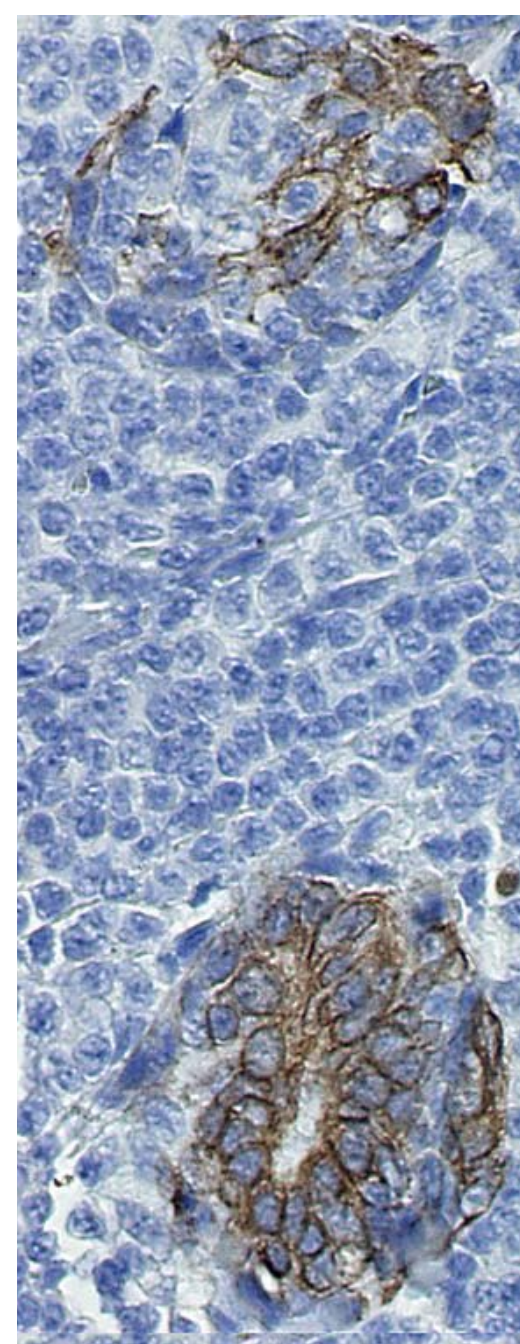


# Lymphome du MALT conjunctivo-orbitaire



**Lymphocytes B = CD 20+**

**Épithélium  
=KL1+**

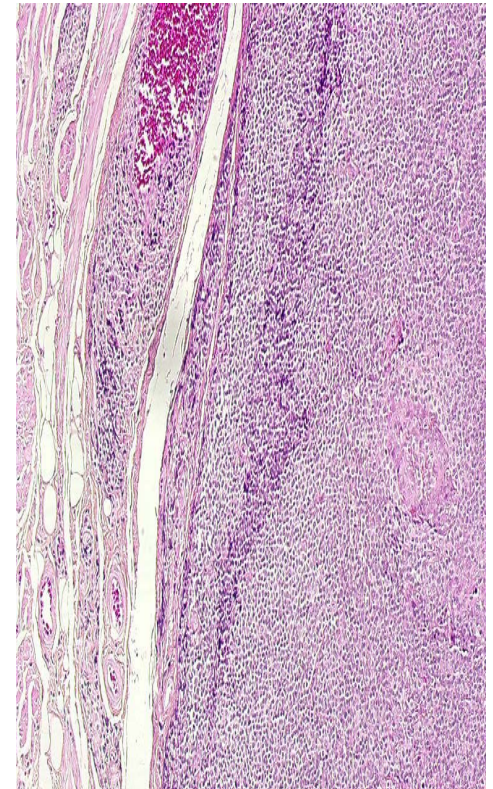
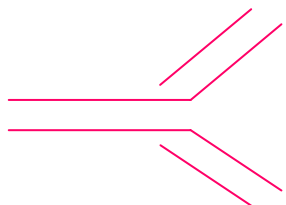
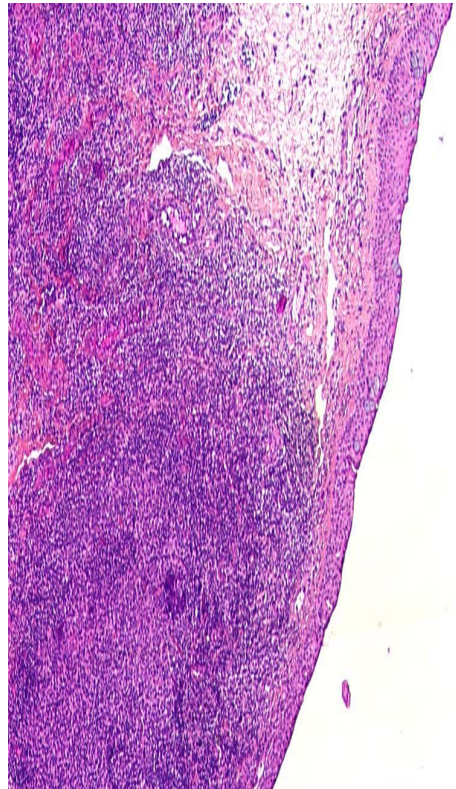
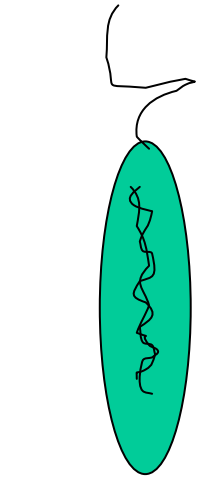




# HYPOTHESES :

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

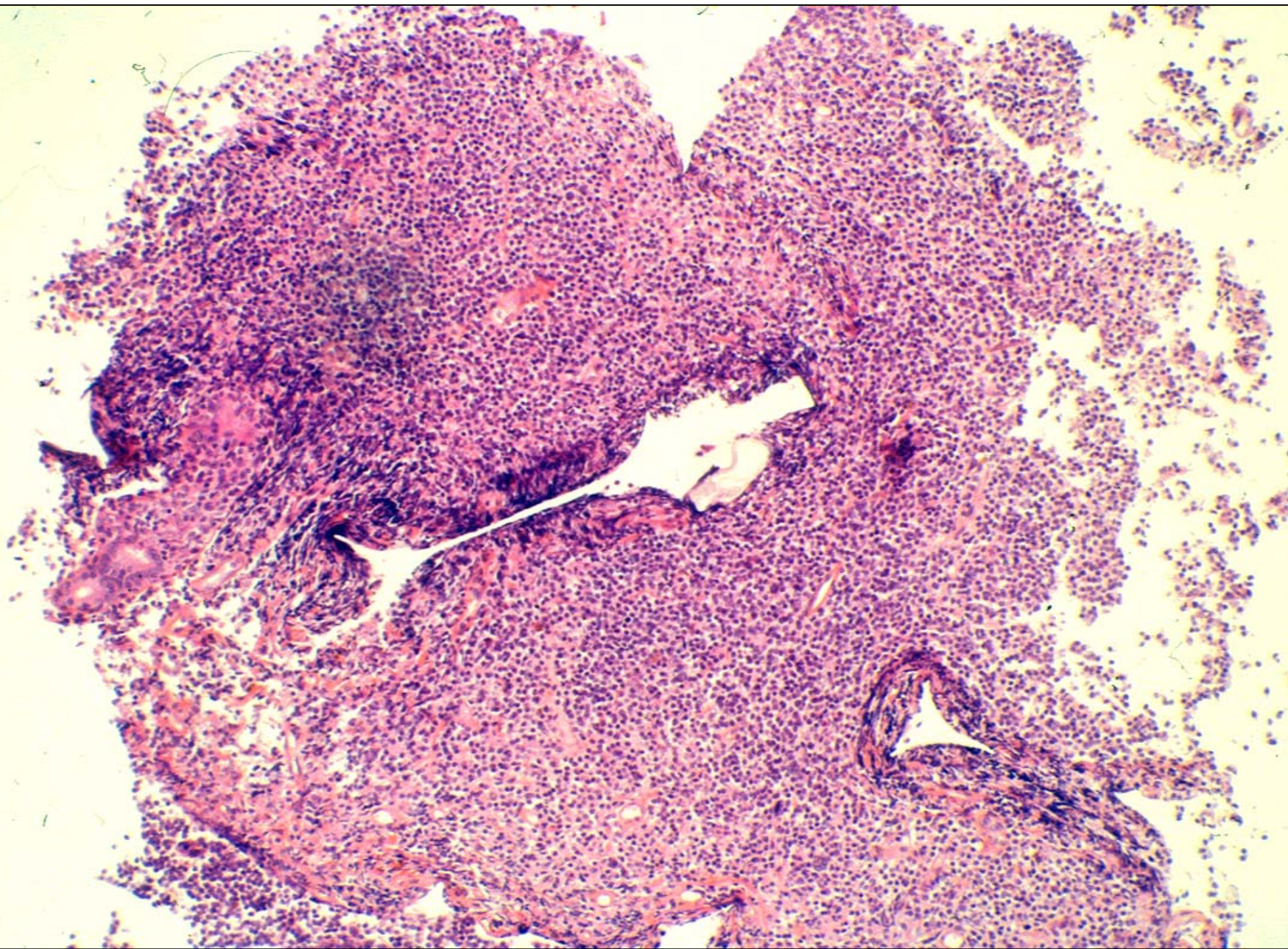
- Diagnostic différentiel : hyperplasies lymphoïdes “bénignes” isolées ou associées à une maladie dys-immunitaire (syndrome de Sjögren)
- Aide au diagnostic :
  - Morphologie : infiltrat lymphoïde dense, monomorphe
  - Immunohistochimie : poly ou monotypie
  - biologie moléculaire : poly ou monoclonale

# **Observation 59**

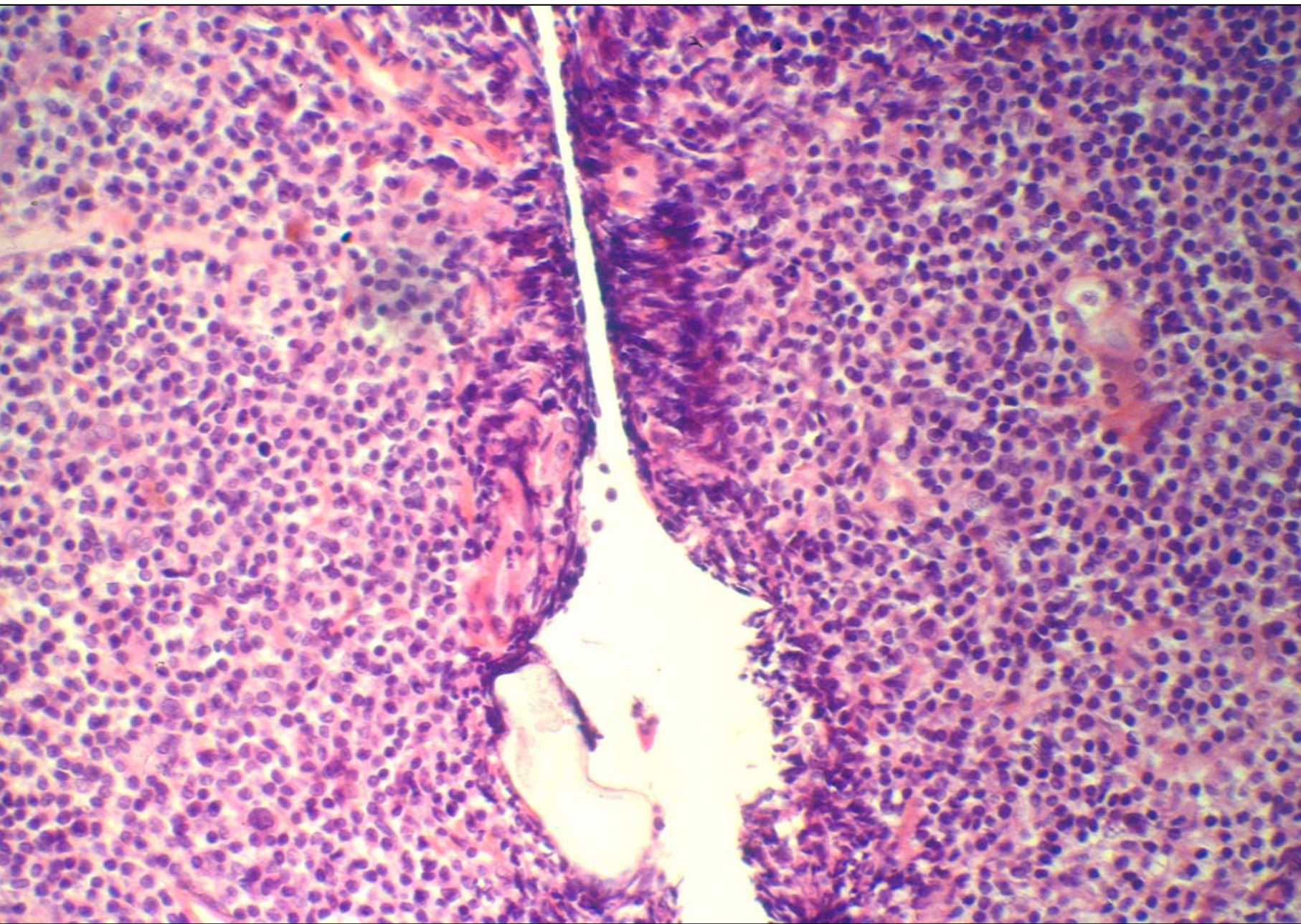
## **Lymphome du MALT de bas grade**

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







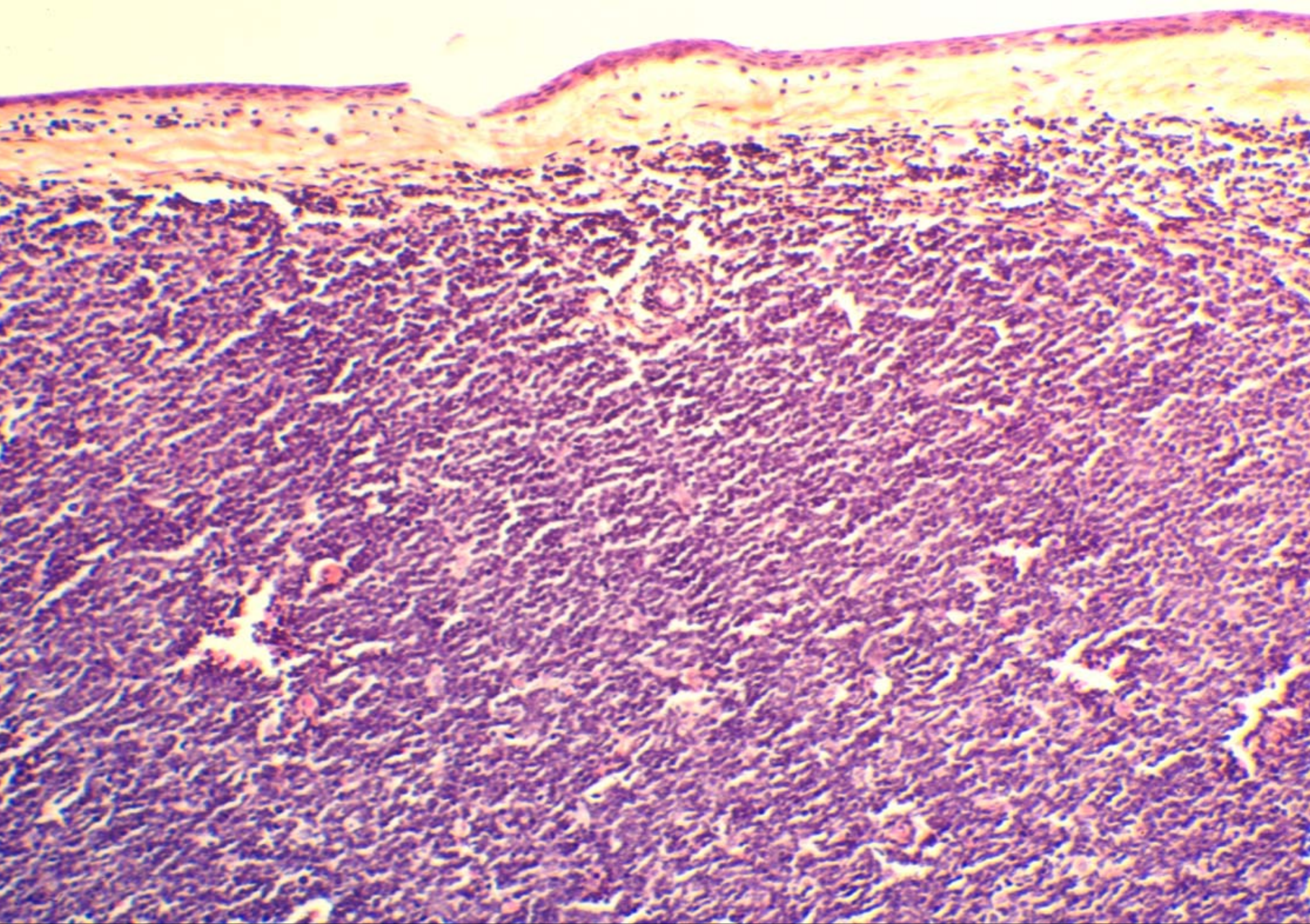




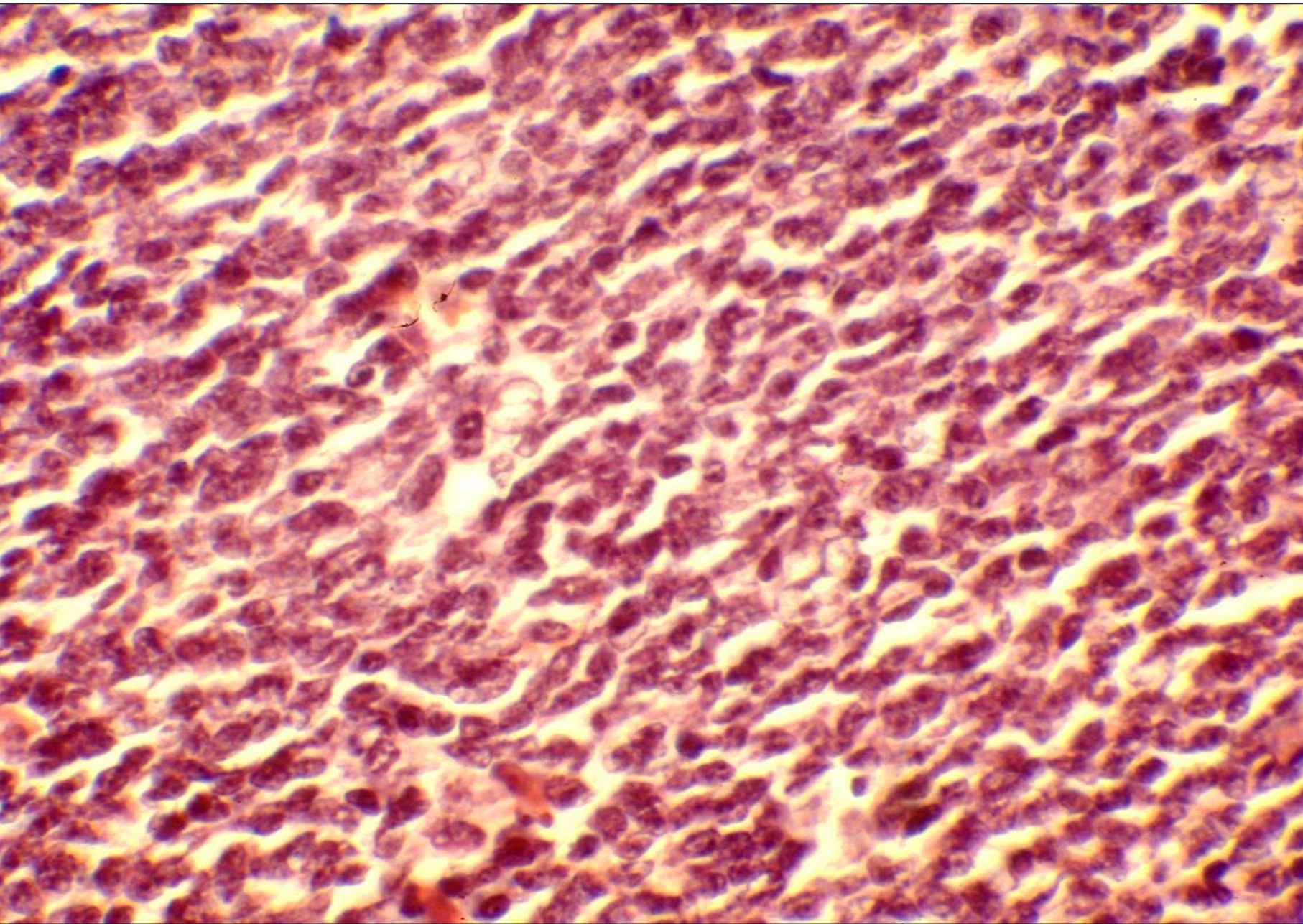
# **Observation 60**

## **Lymphome du manteau**

- Homme de 56 ans
- Paupière : infiltration nodulaire

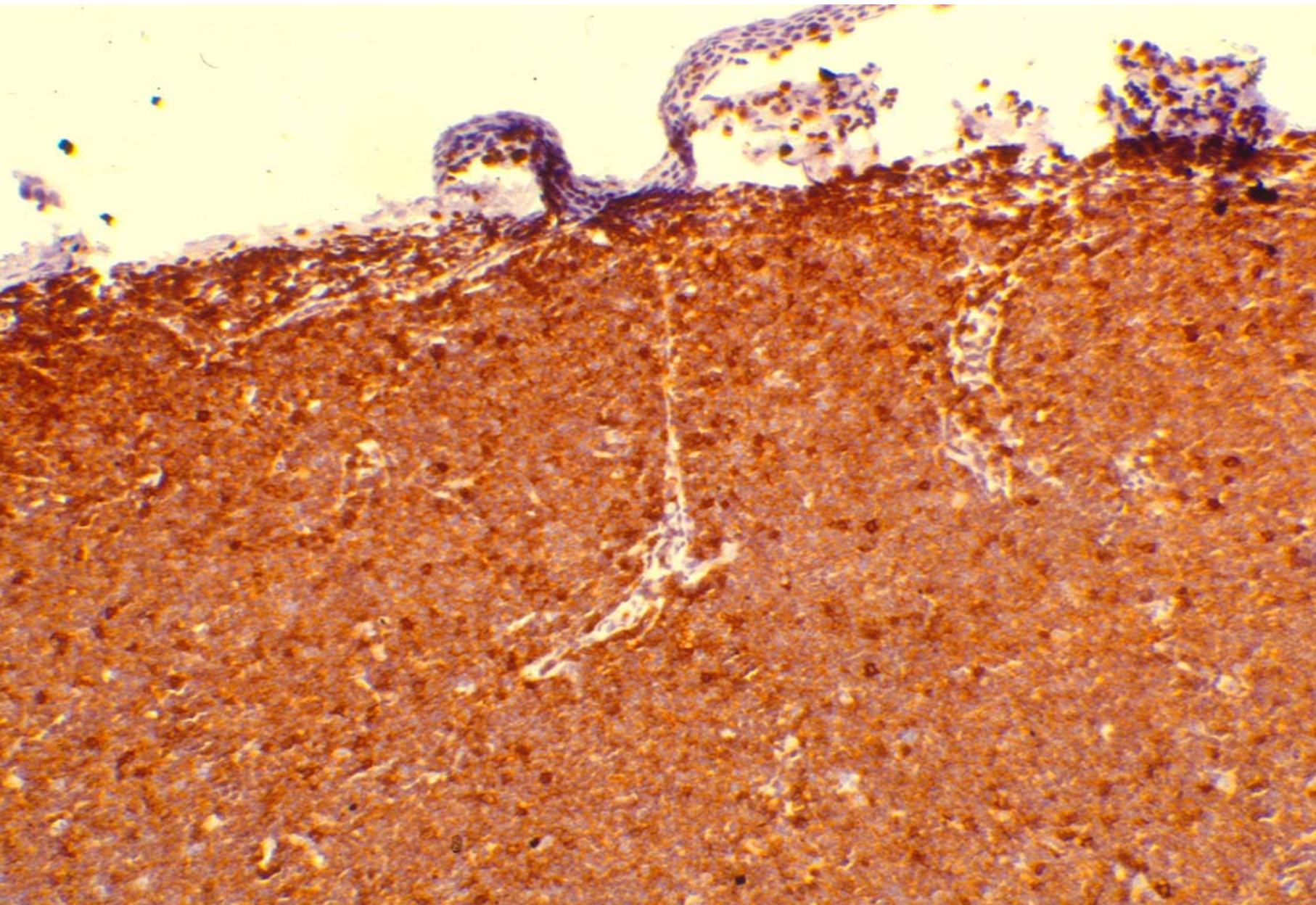








**CD43**





# **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<sub>±</sub>



# 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

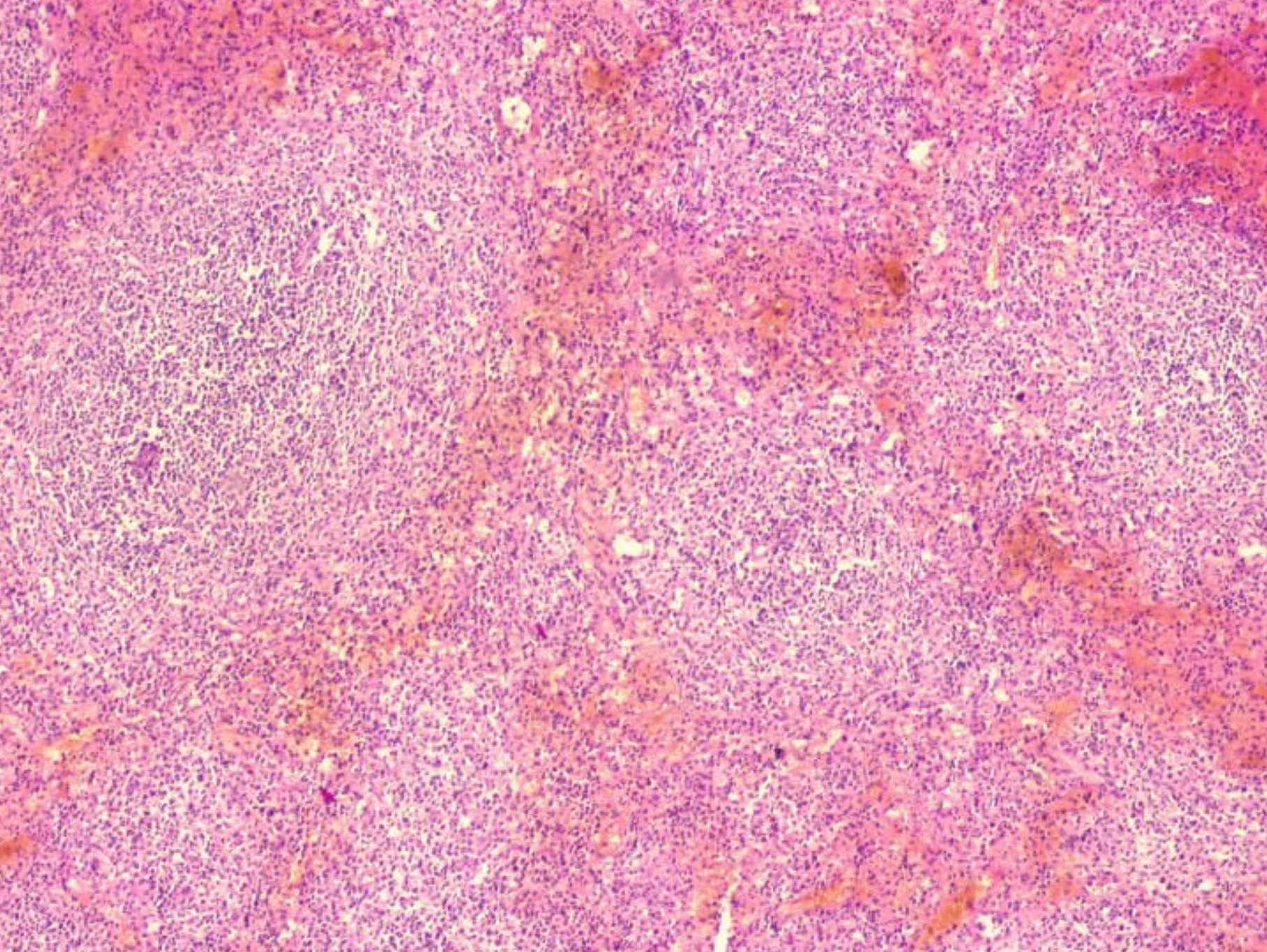
## lymphome splénique

- 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

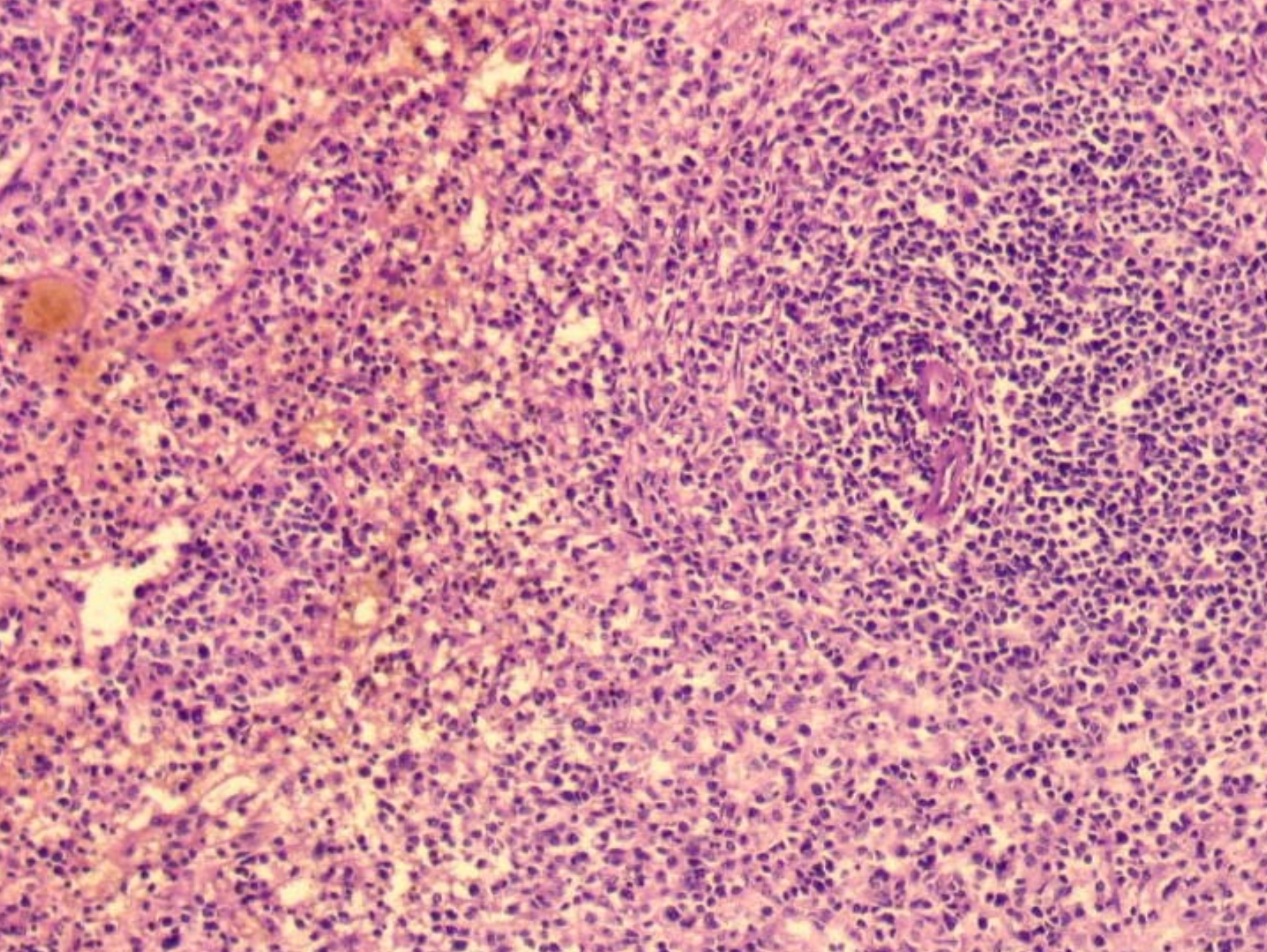
# **Lymphome splénique B à petites cellules, lymphome de la zone marginale**

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











# **Lymphome splénique de la zone marginale**

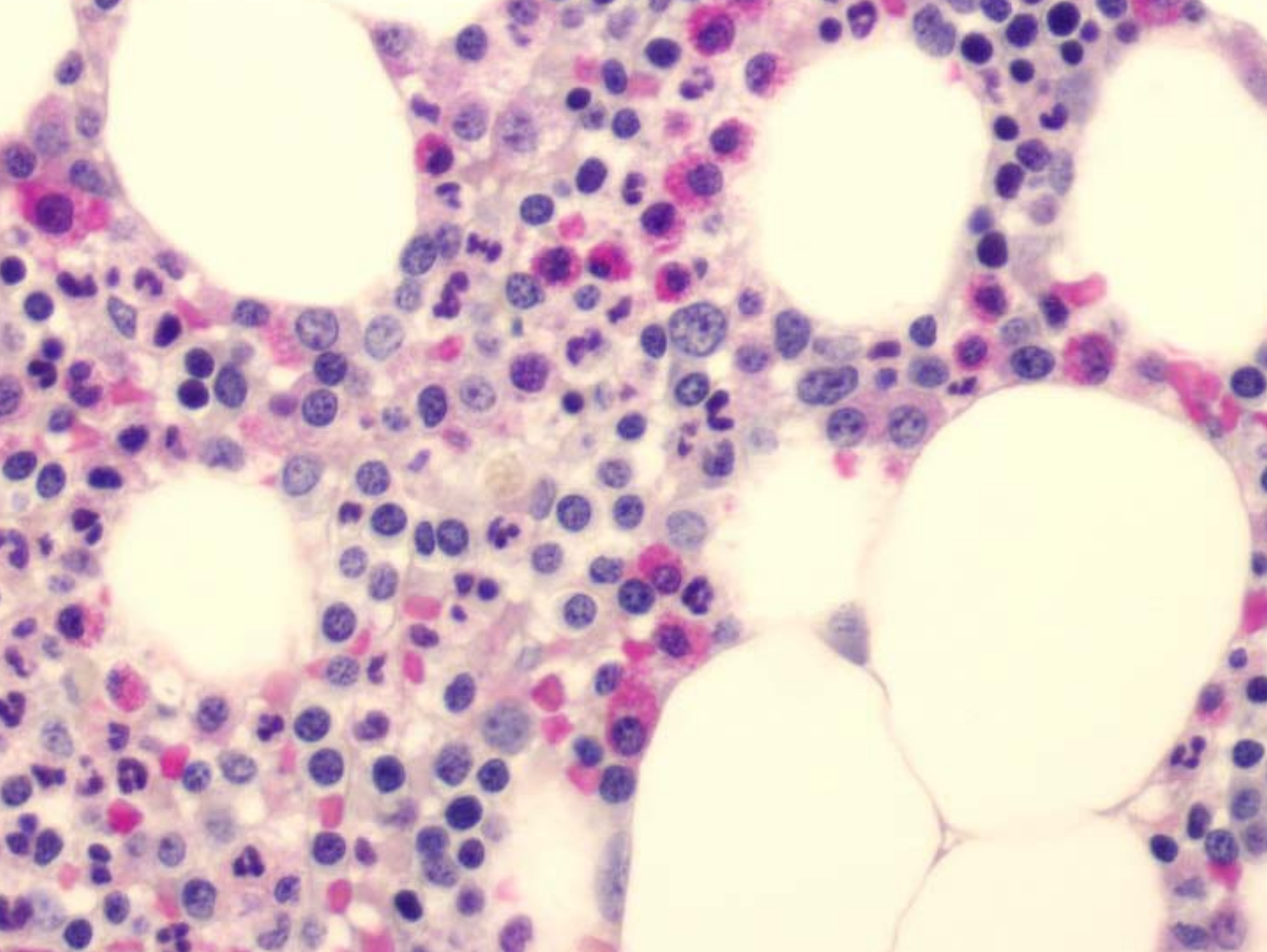
## **avec ou sans lymphocytes villeux**

- **Siège au niveau de la zone marginale de la pulpe blanche**
- **Cytologie: cellules B "monocytoïdes"**
- **Immunophénotype**
  - **SIgM+, SIgD-, cIg+**
  - **CD5-, CD10-, CD23-, CD11c<sub>±</sub>**

# **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

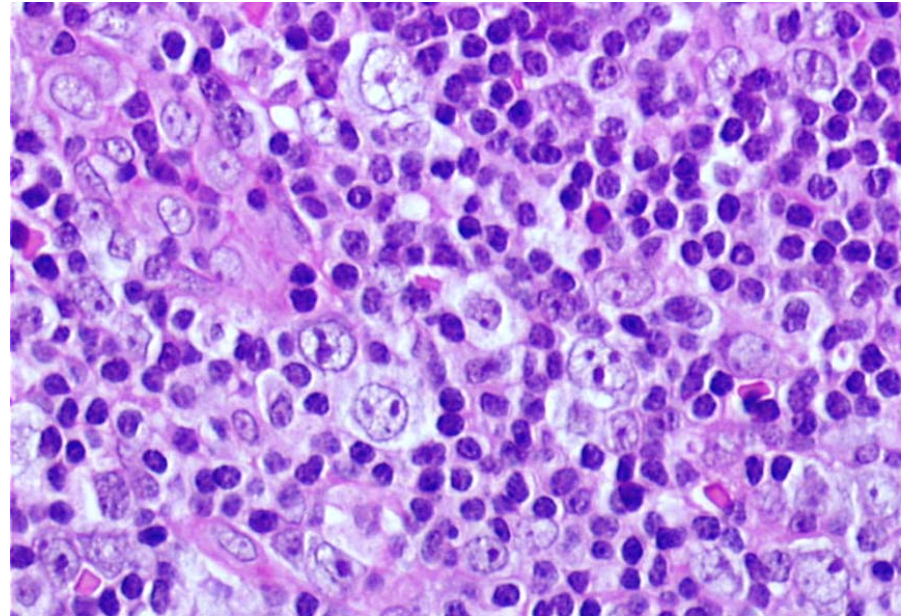
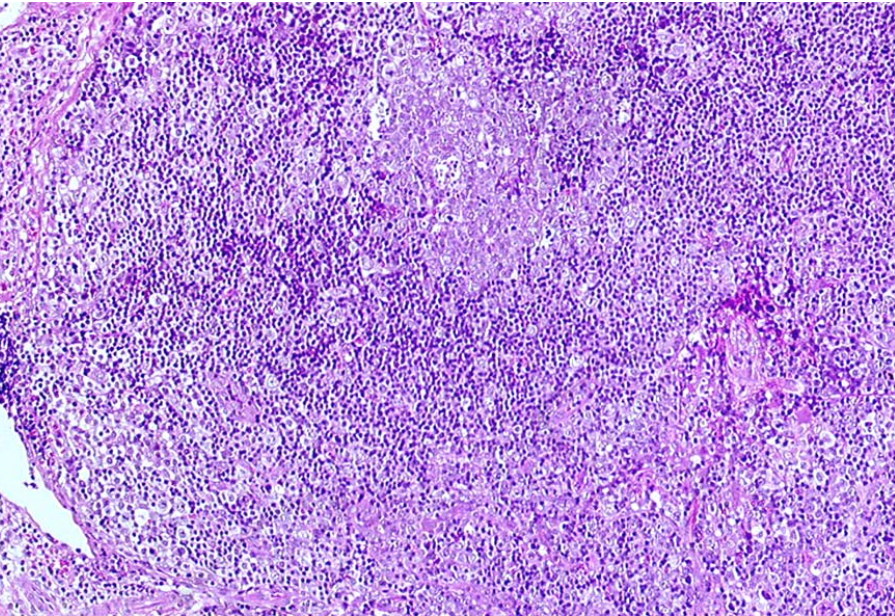
# **Mononucléose infectieuse :** **amygdale, ganglion**

- **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

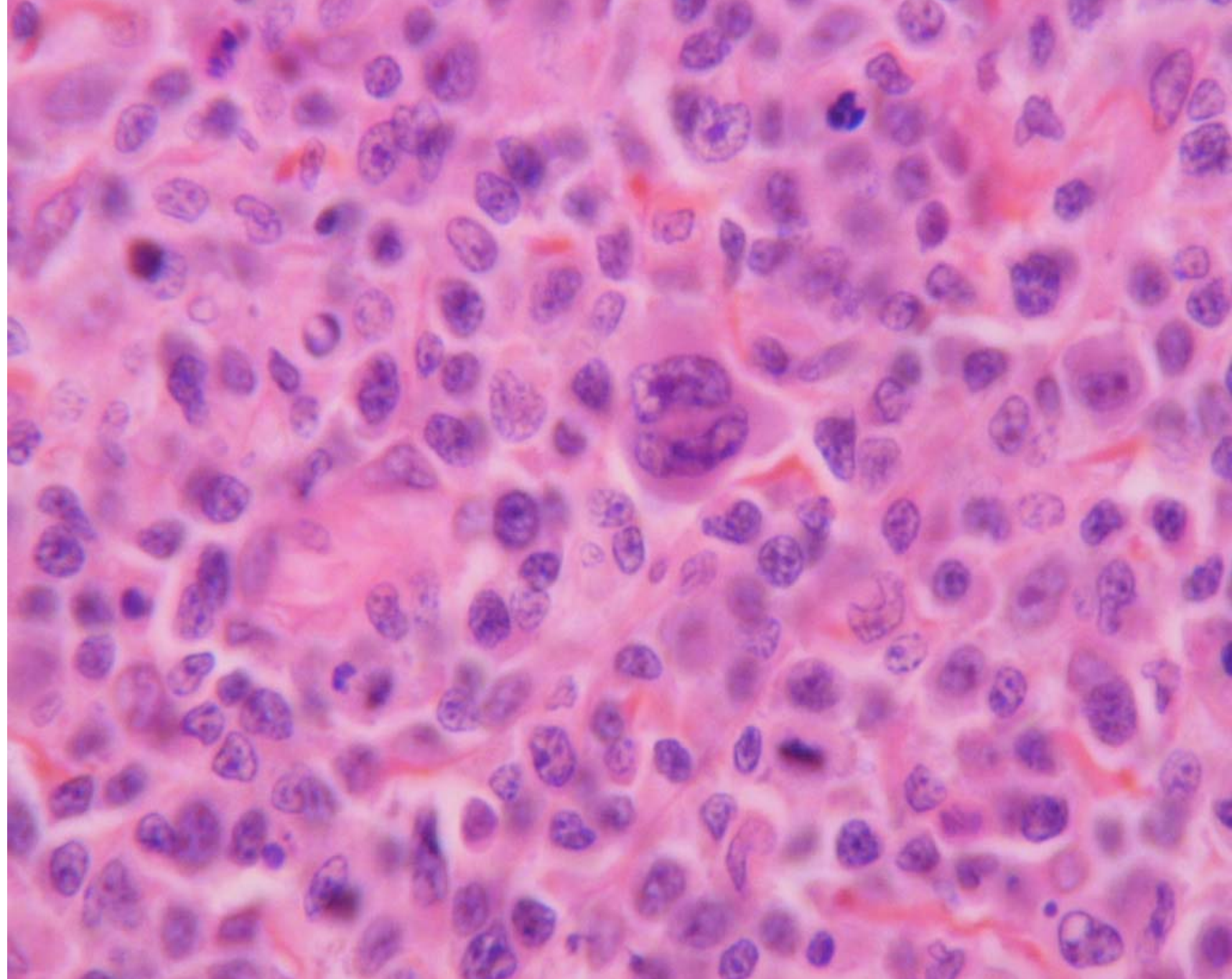


# Mononucléose infectieuse :

grandes cellules immunoblastiques dans les zones T










# **Mononucléose infectieuse**

## **aspect morphologique**

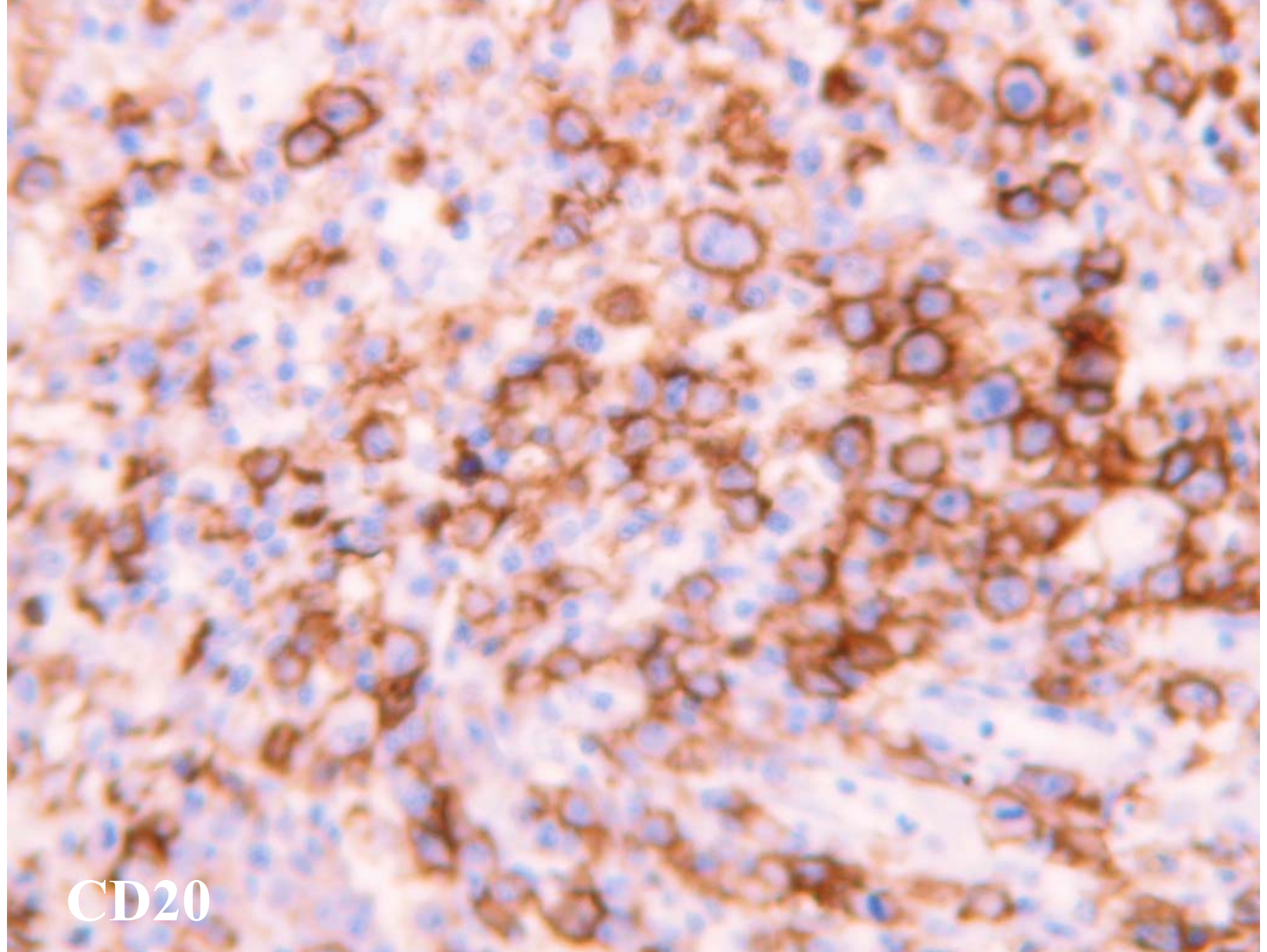
- **Aspect variable**
  - **Hyperplasie lymphoïde** folliculaire « non spécifique »  

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

# Mononucléose infectieuse

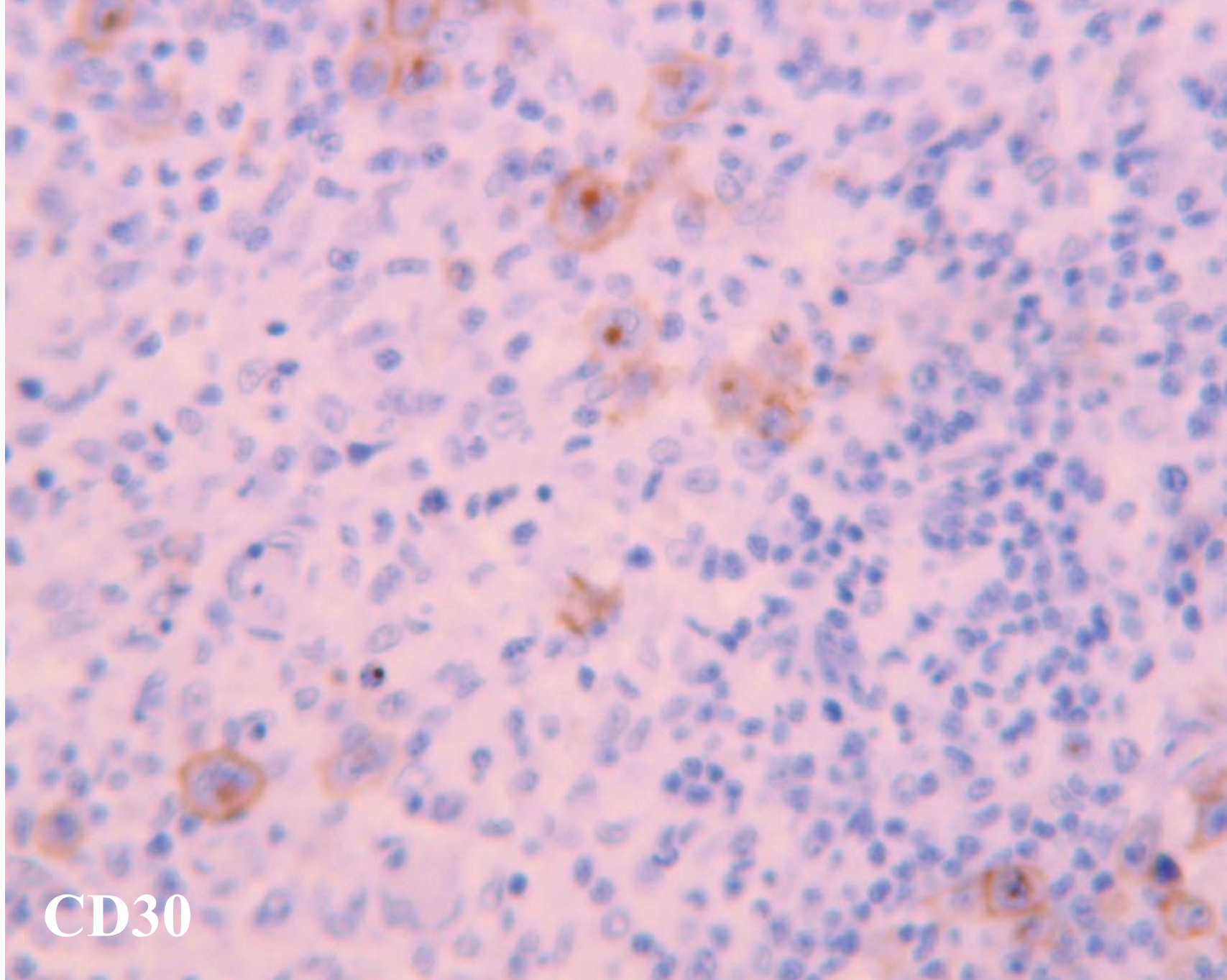
## Immunohistochimie

- 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



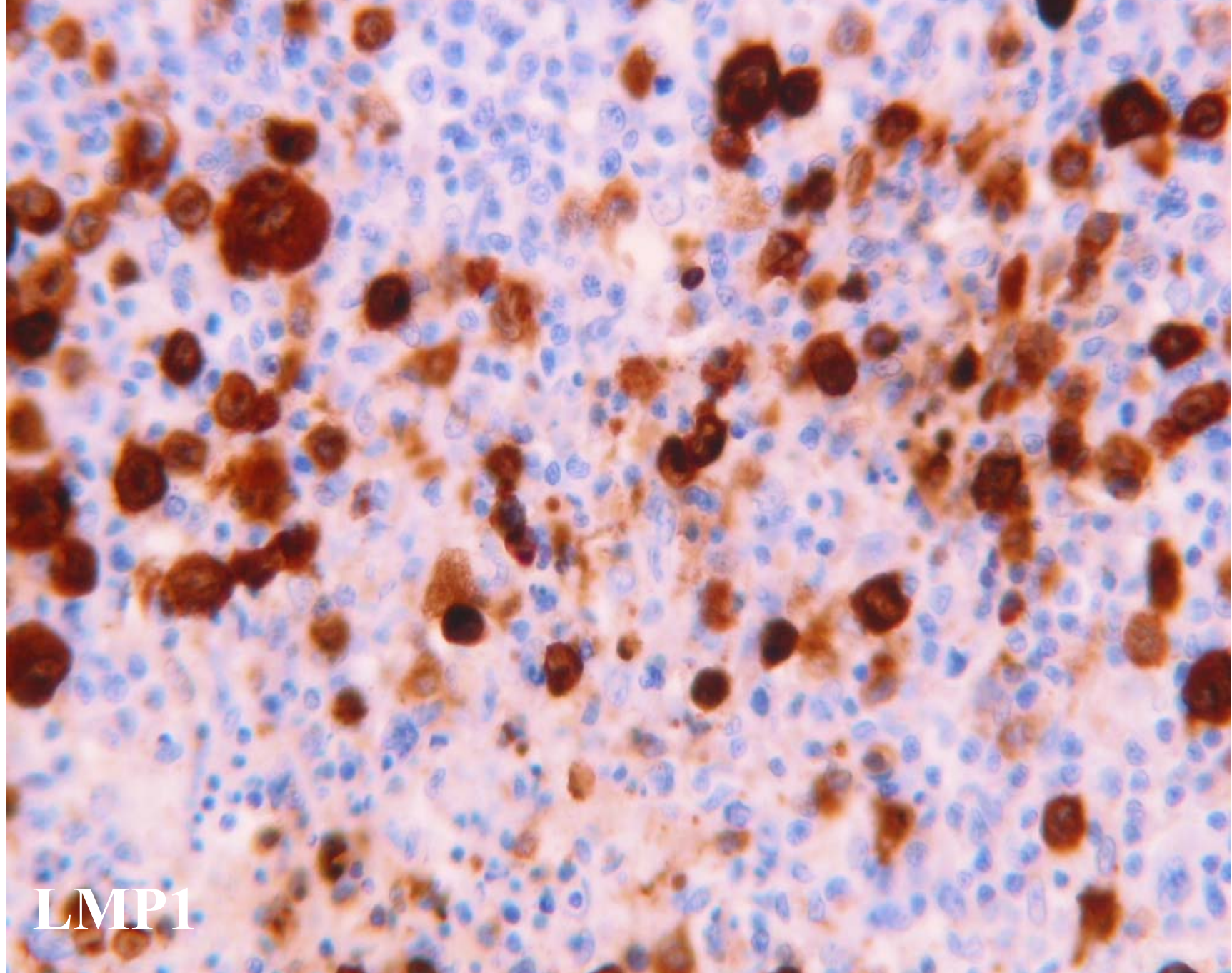


CD20



CD30



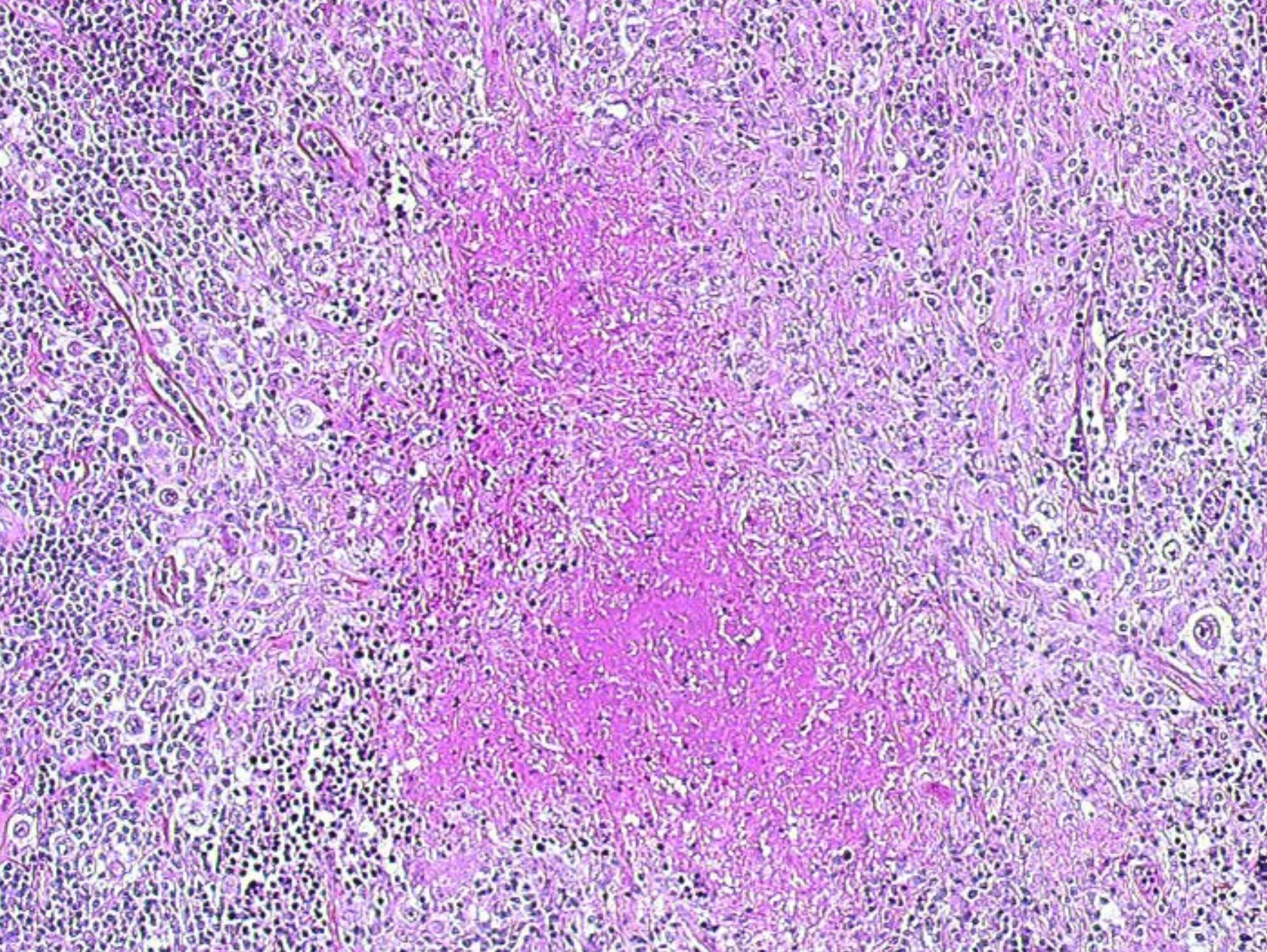


LMP1

# **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...**



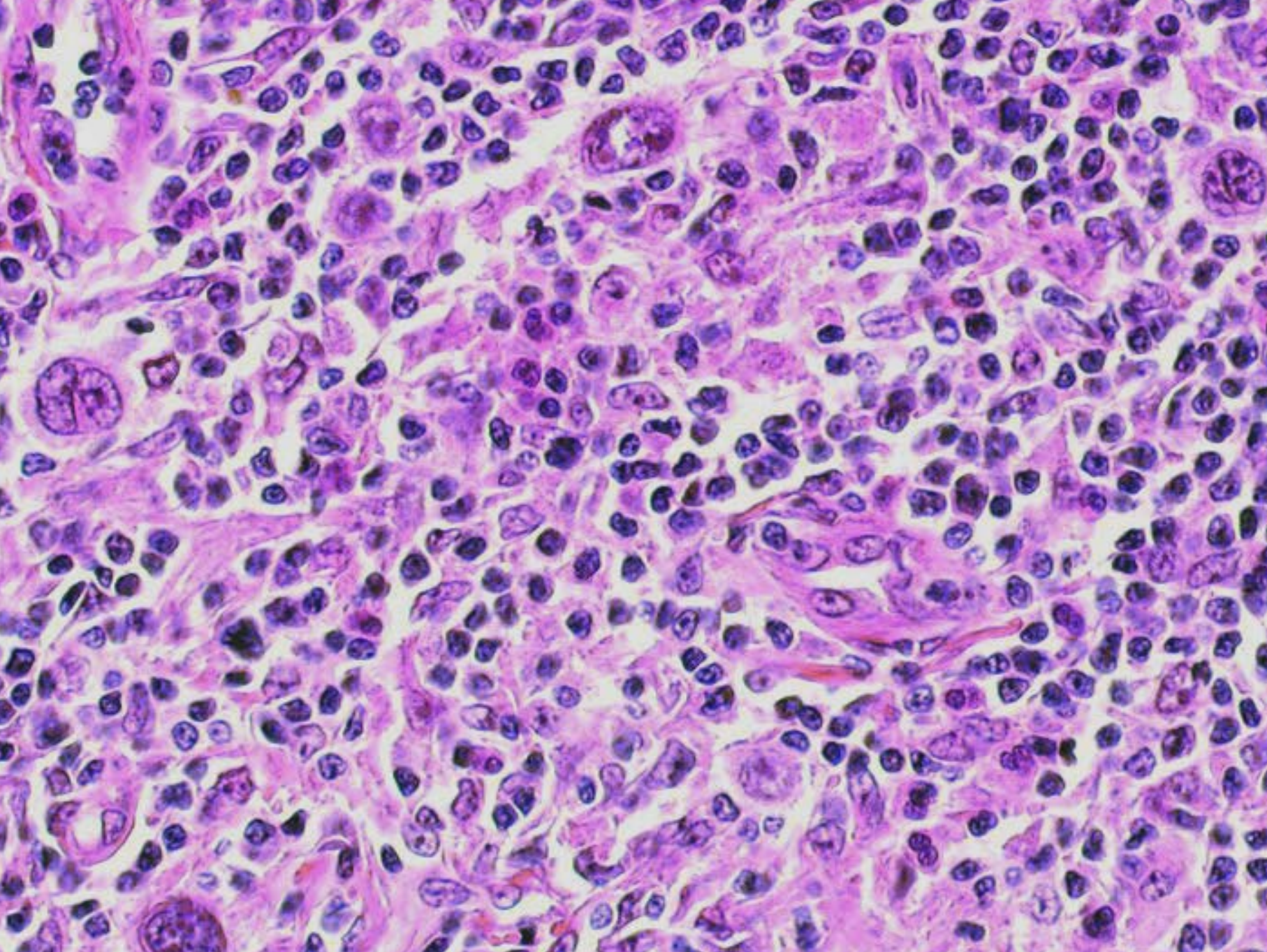
# Maladie (Lymphome) de Hodgkin

- 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)

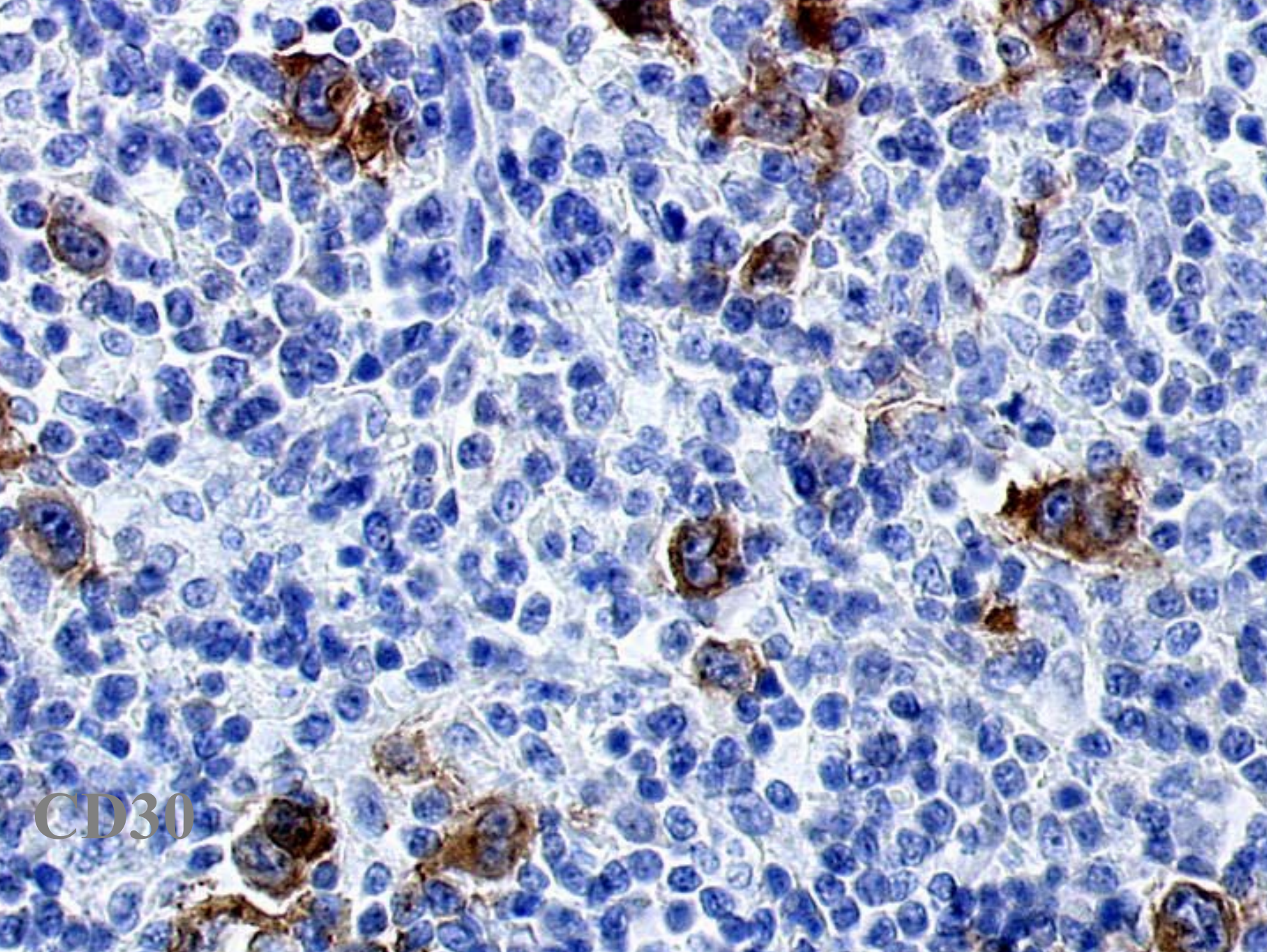
# Maladie de Hodgkin (lymphome de Hodgkin)

- 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



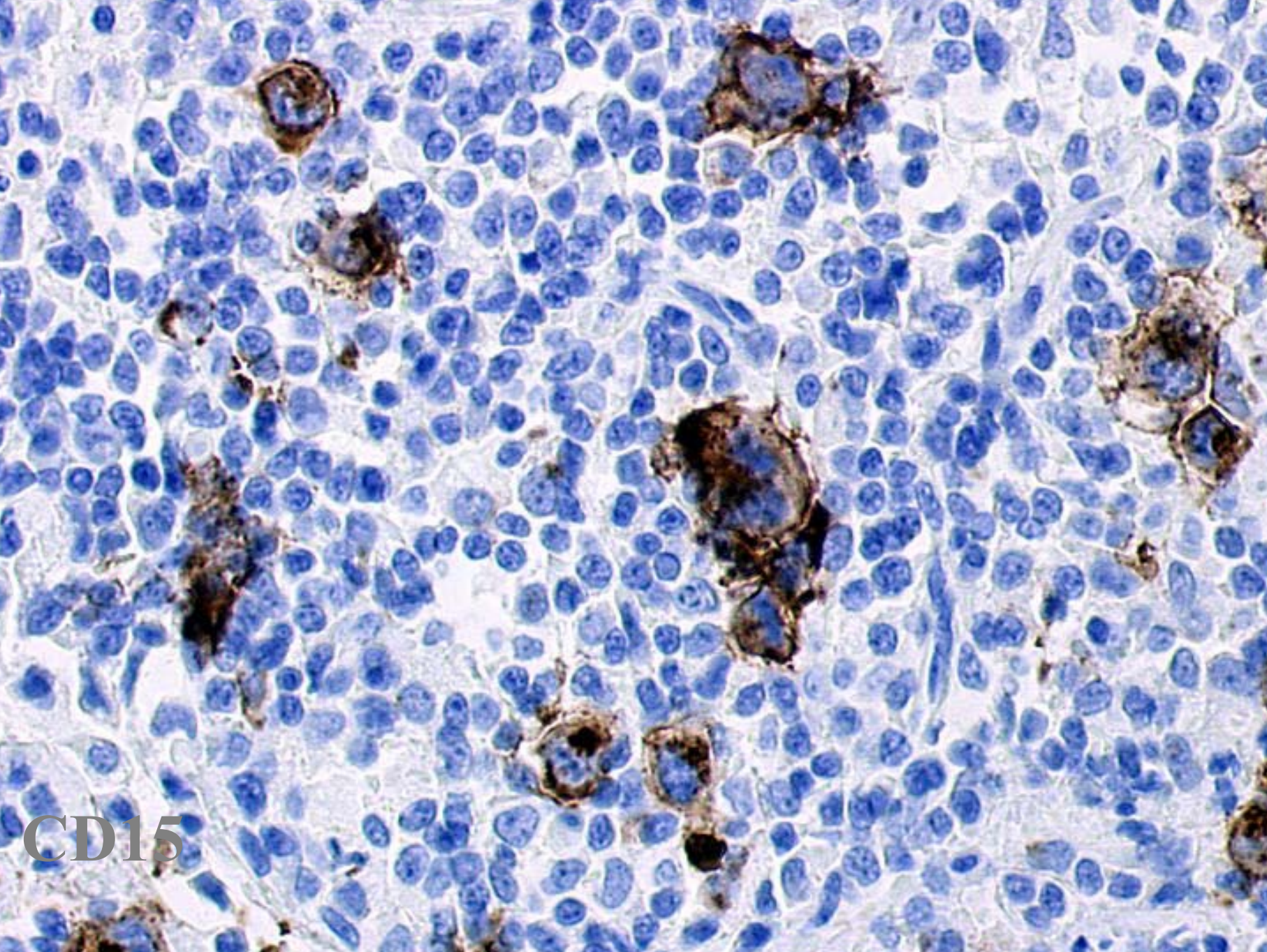






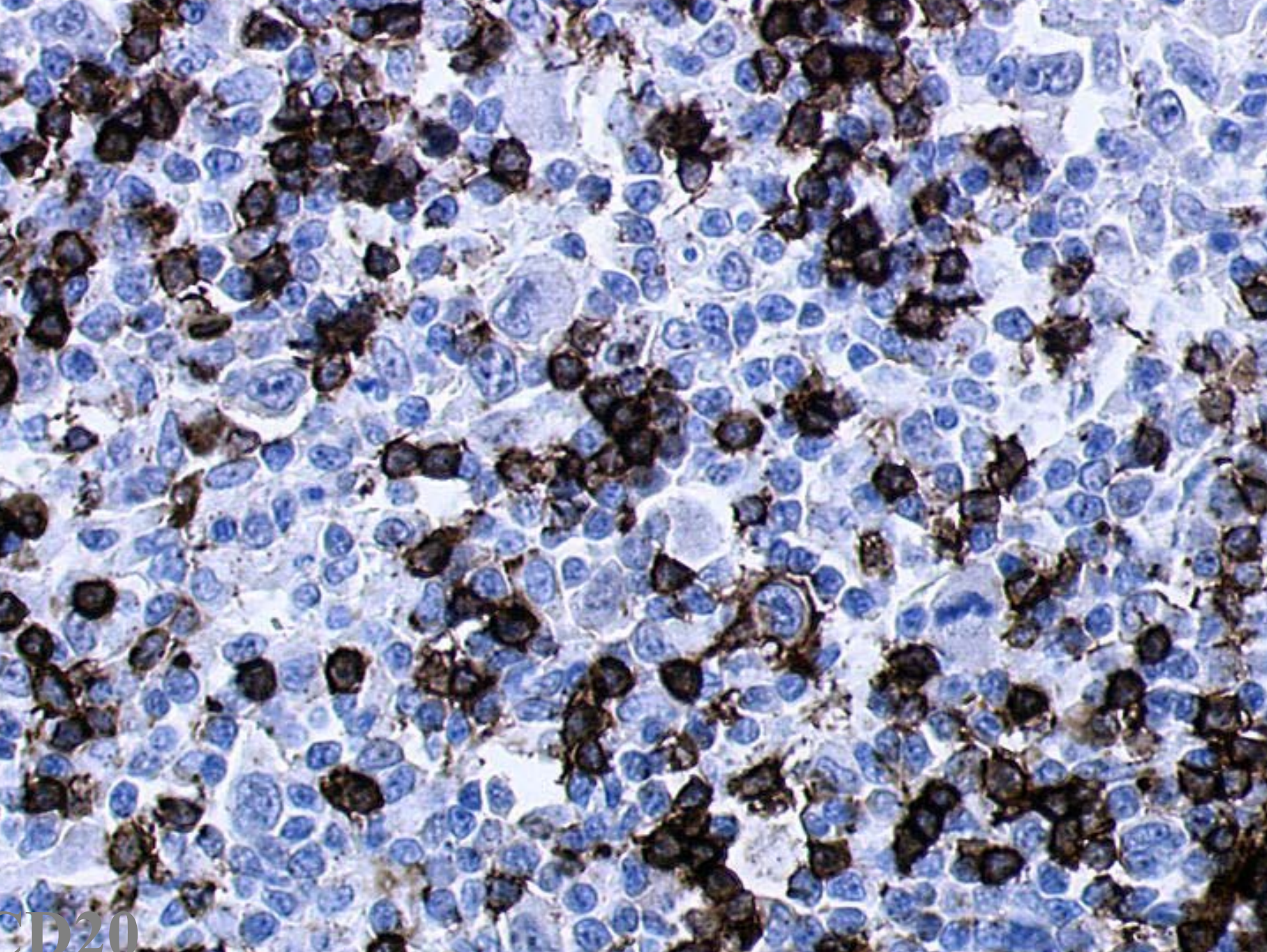
CD30





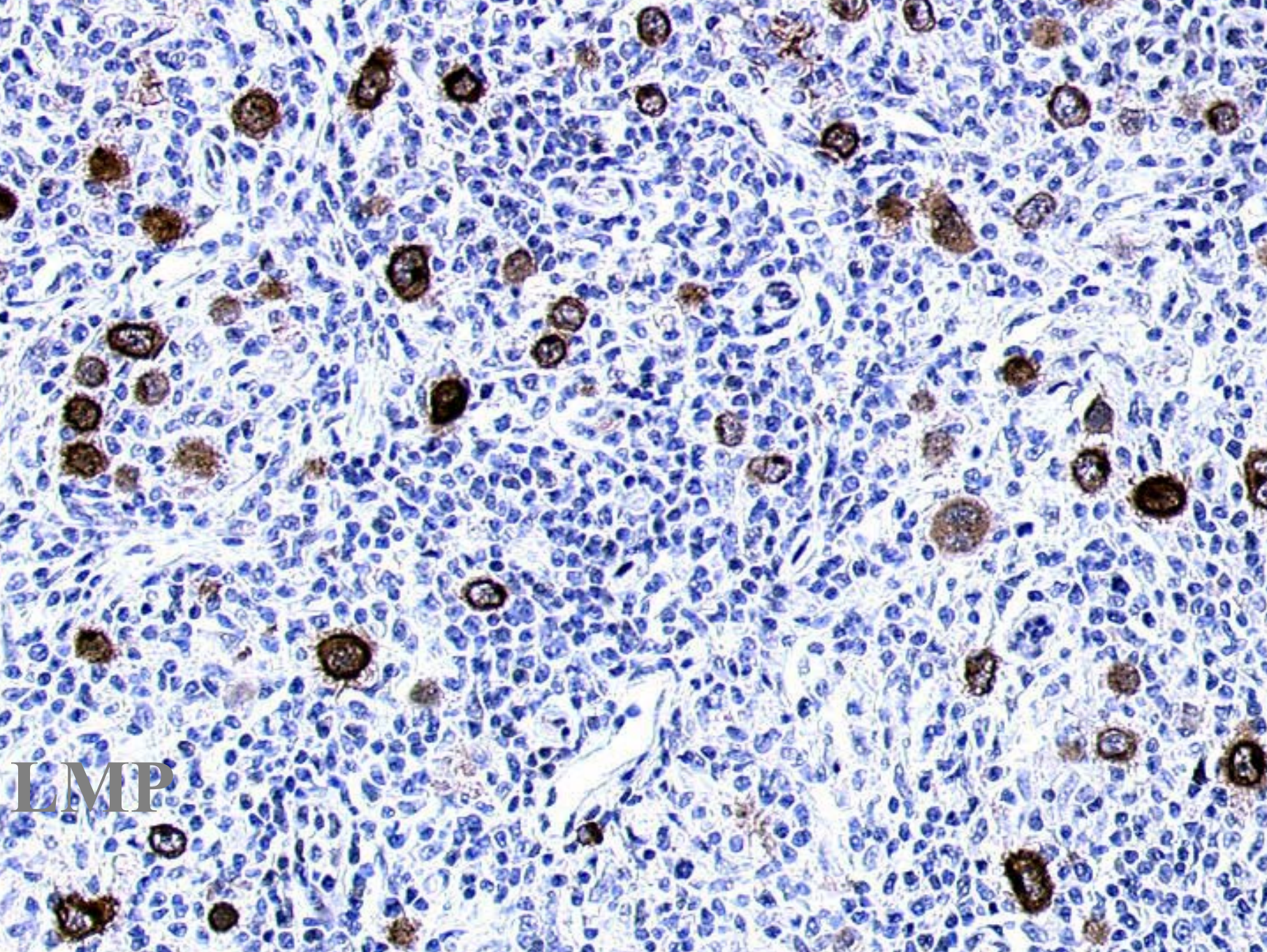
CD15





CD20





LMP



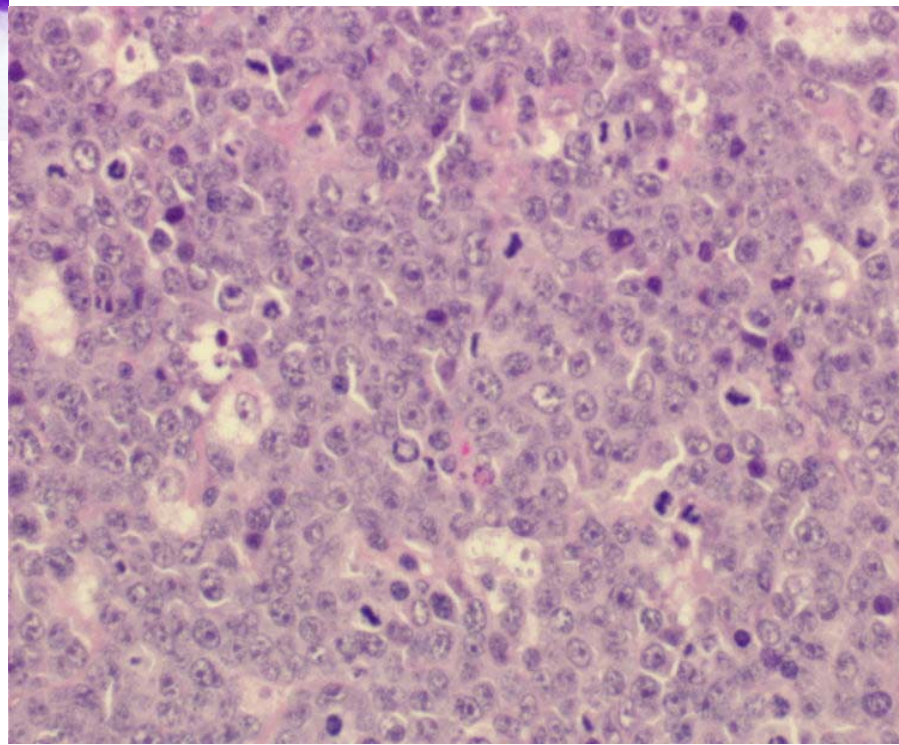
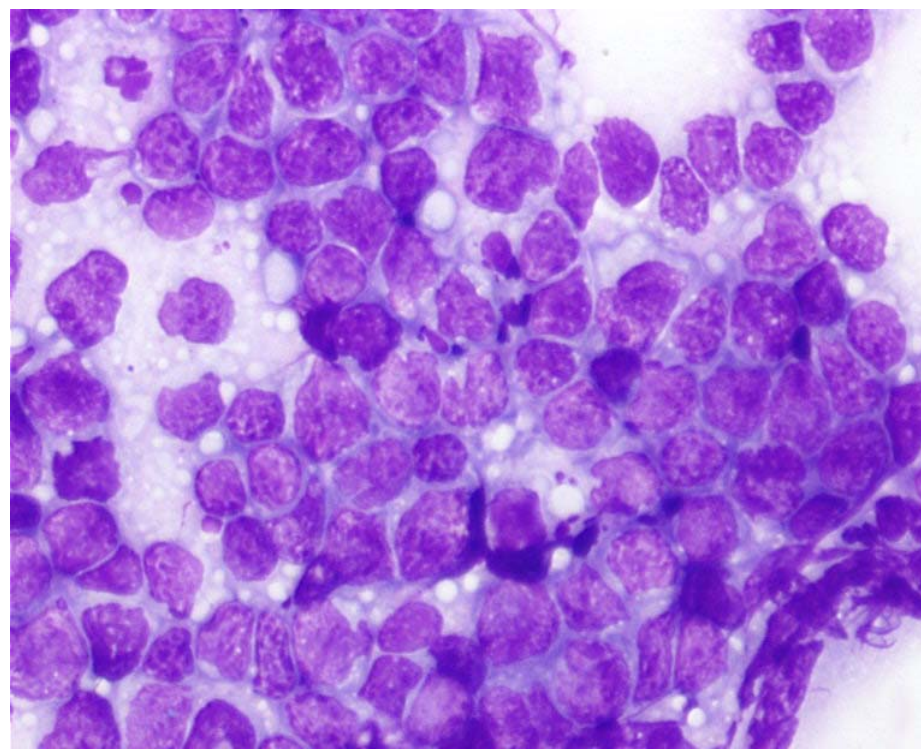
# Lymphome de Burkitt

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

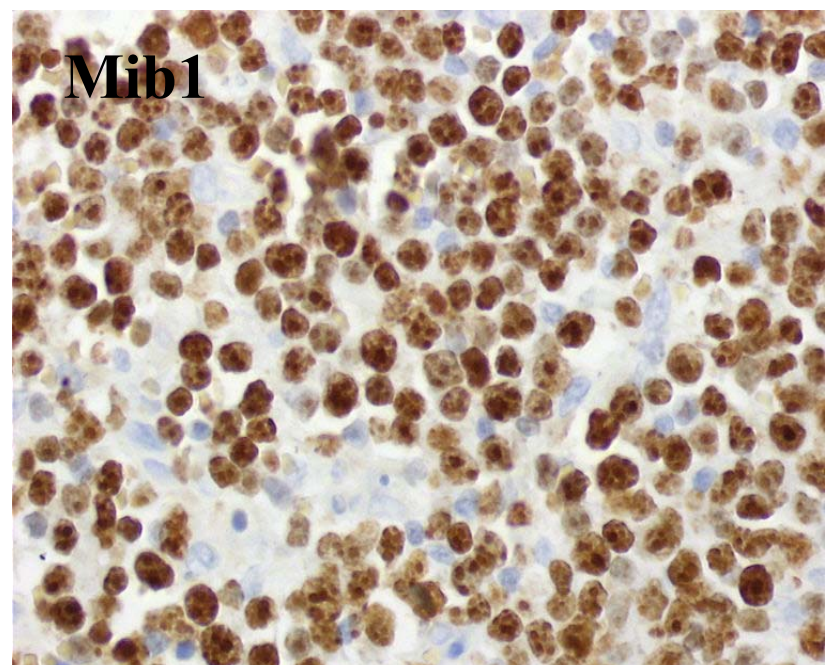
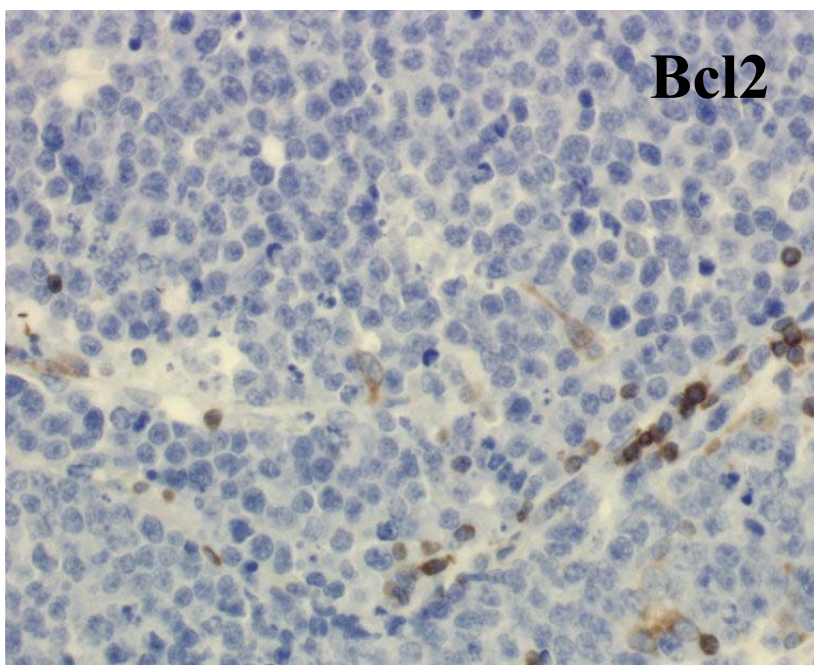
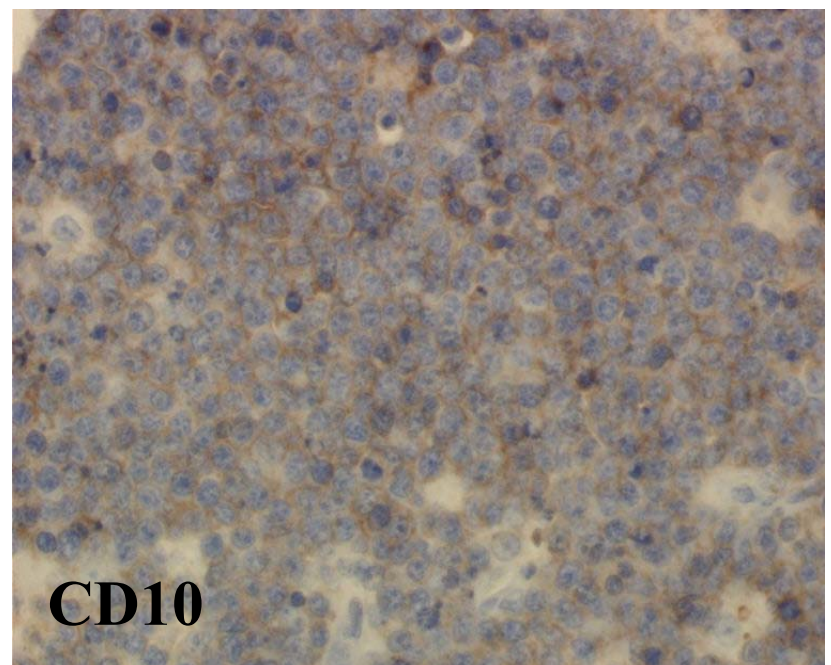
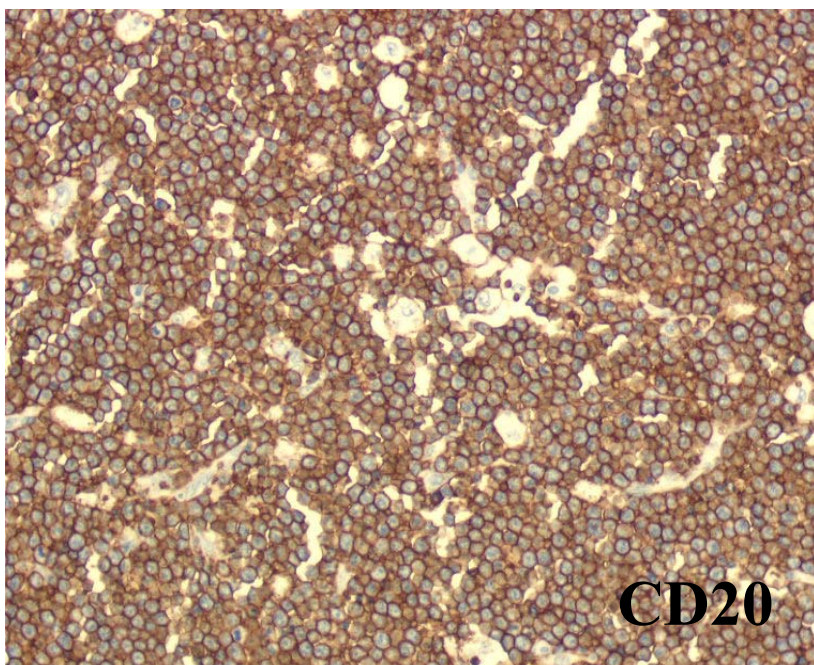
Phénotype caractéristique

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

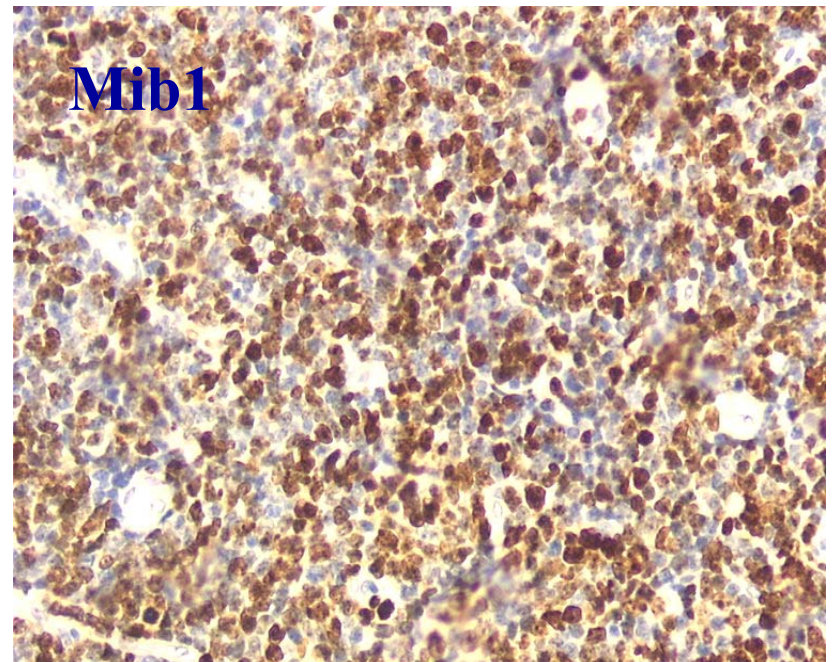
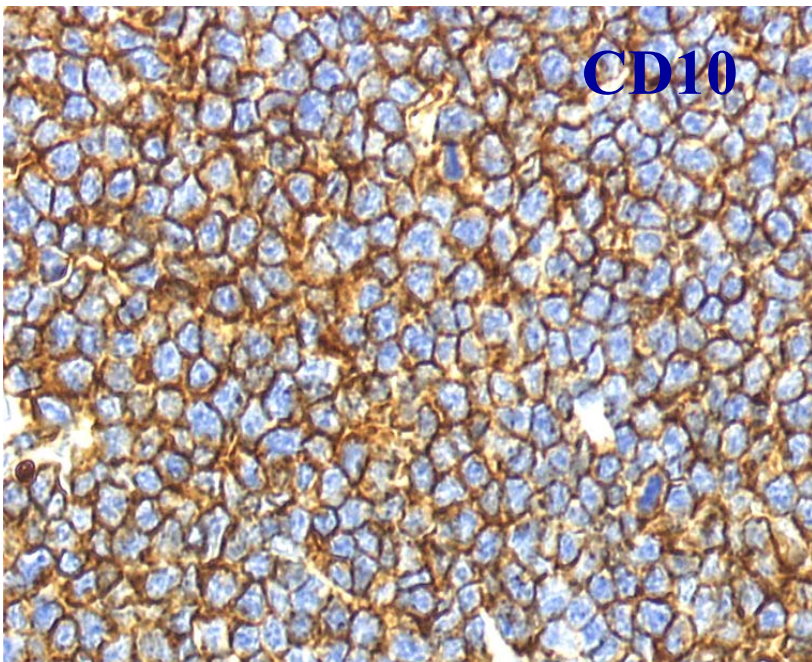
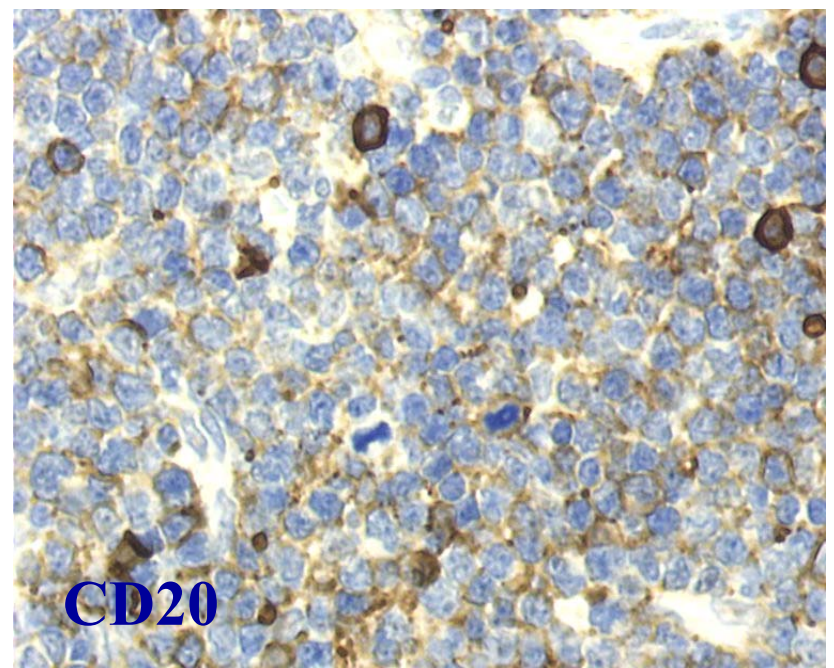
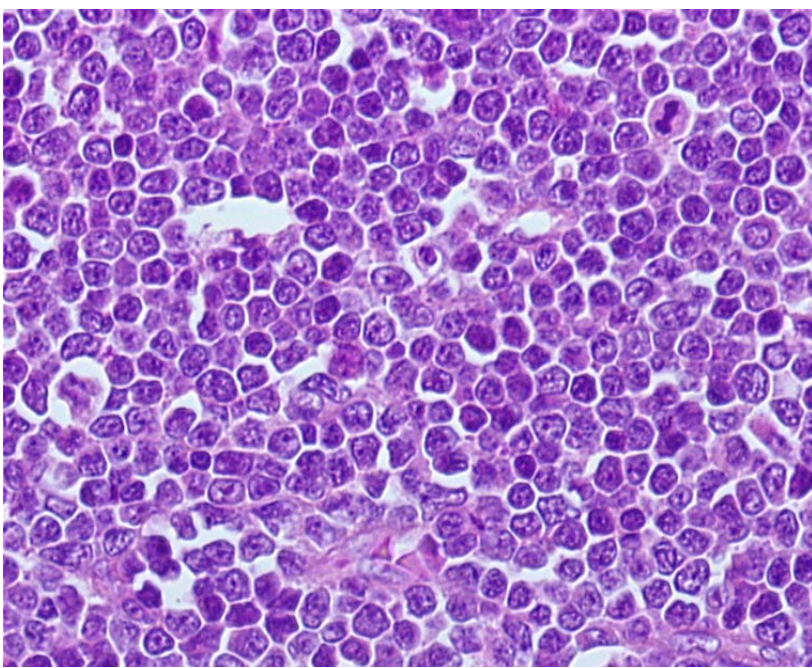








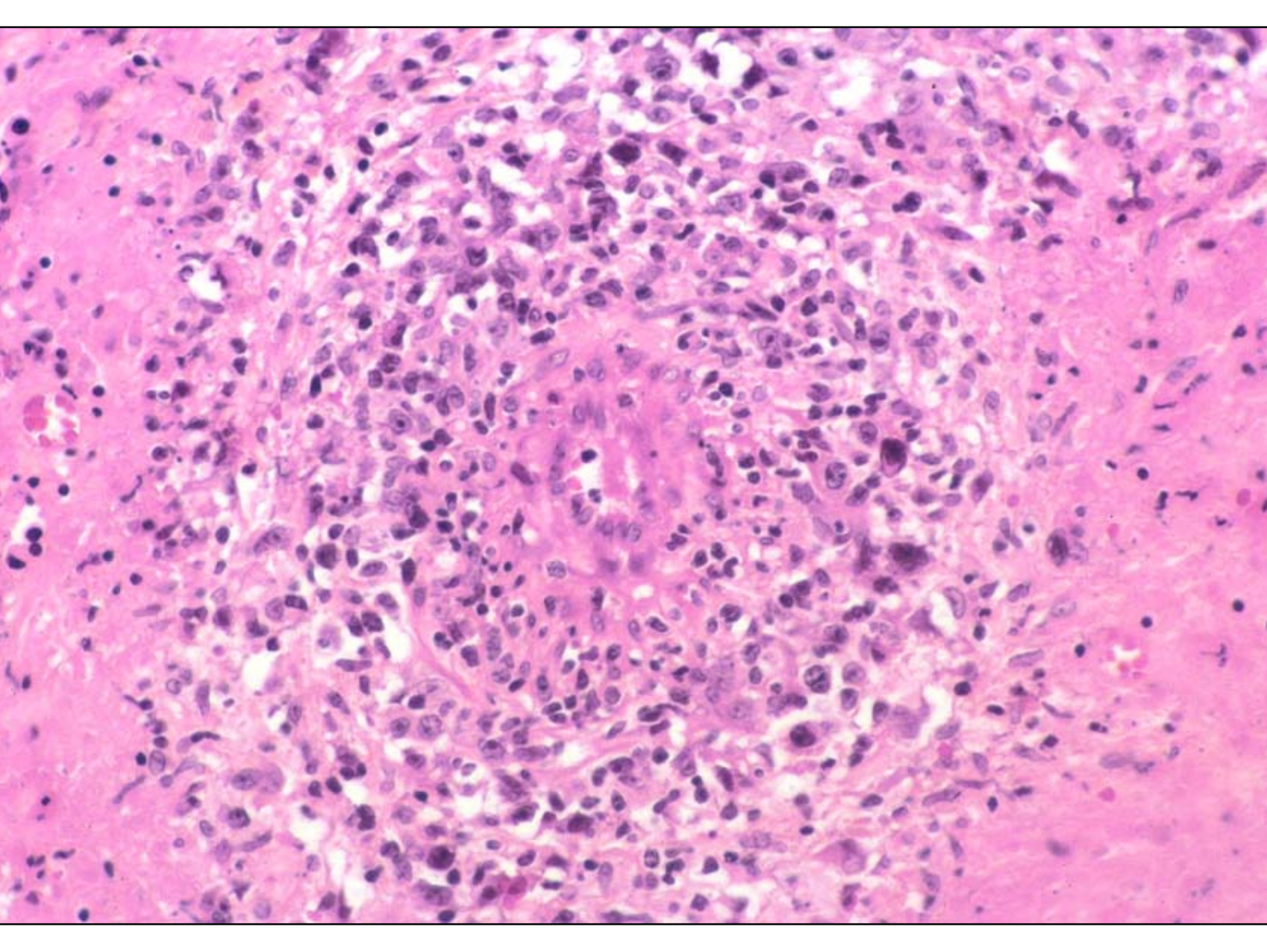




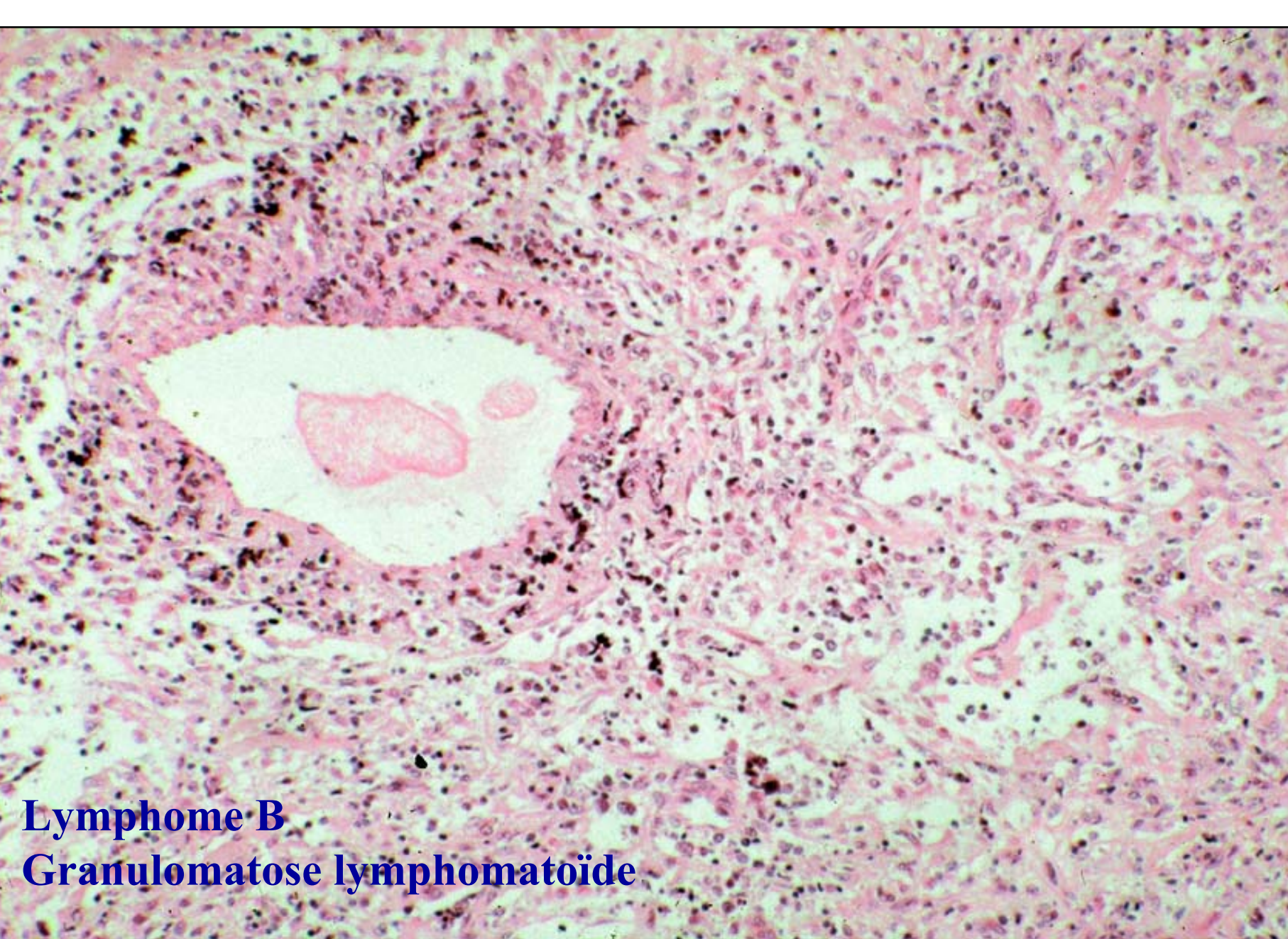
# **Lymphome pulmonaire de type granulomatose lymphomatoïde**

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



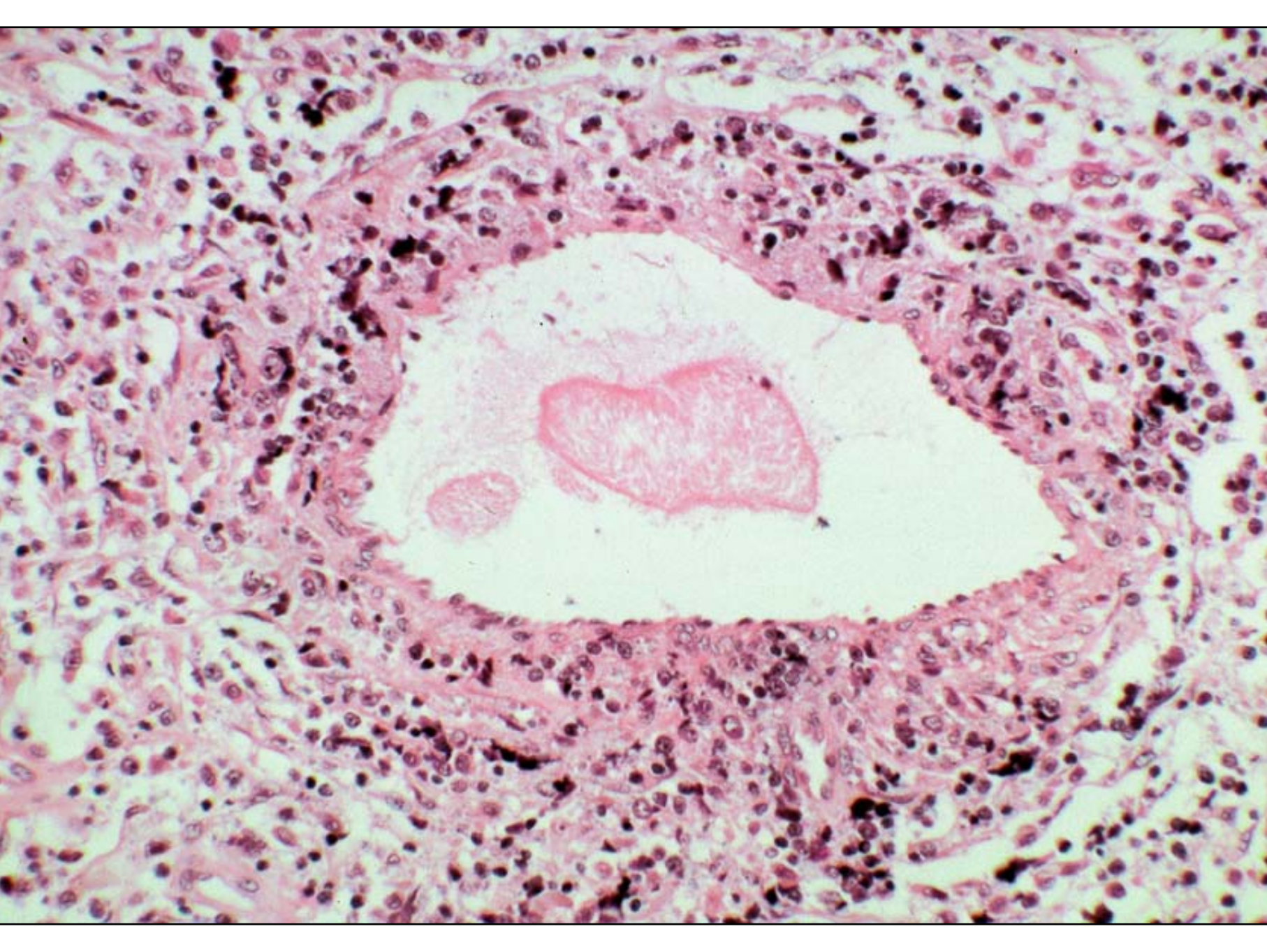




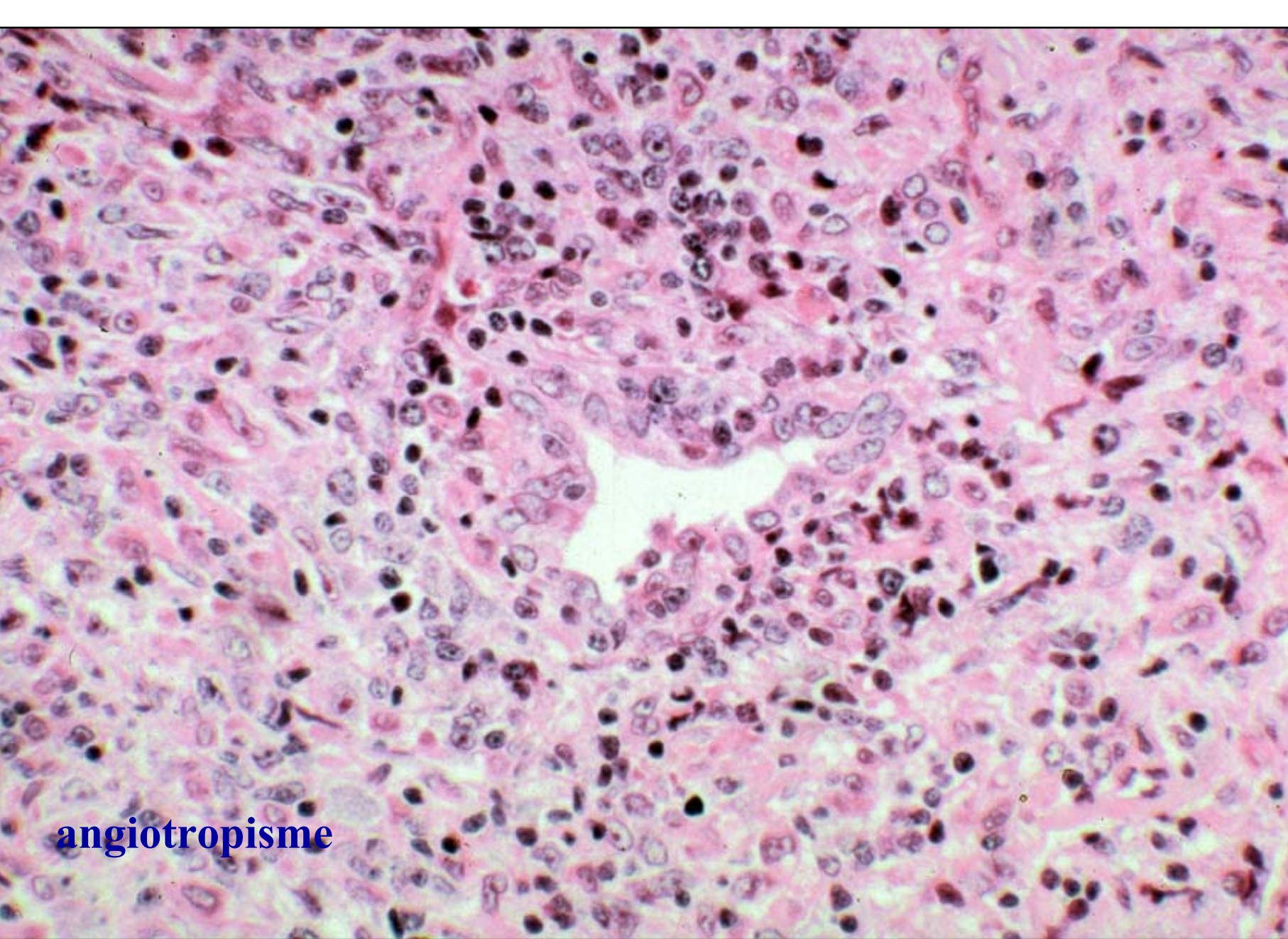


**Lymphome B**  
**Granulomatose lymphomatoïde**









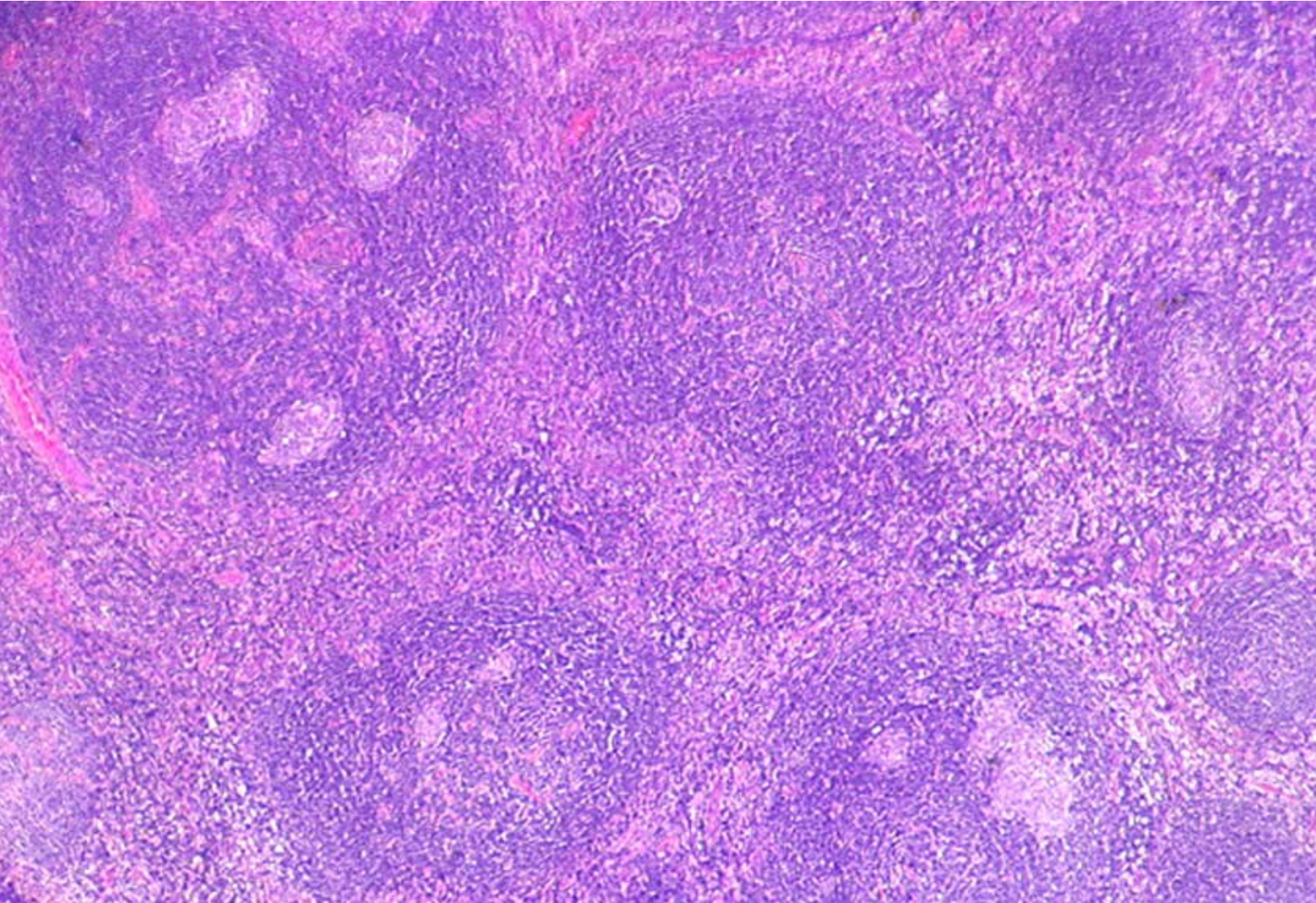
angiotropisme



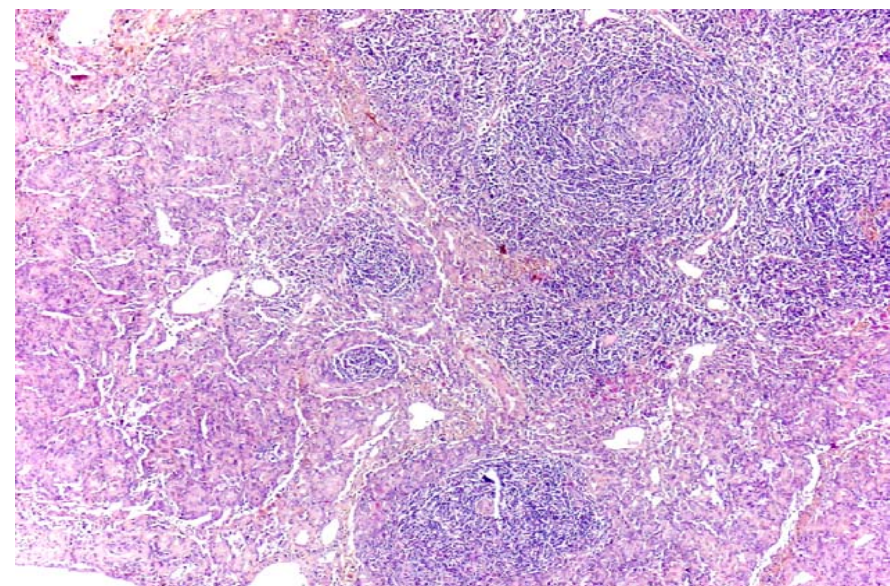
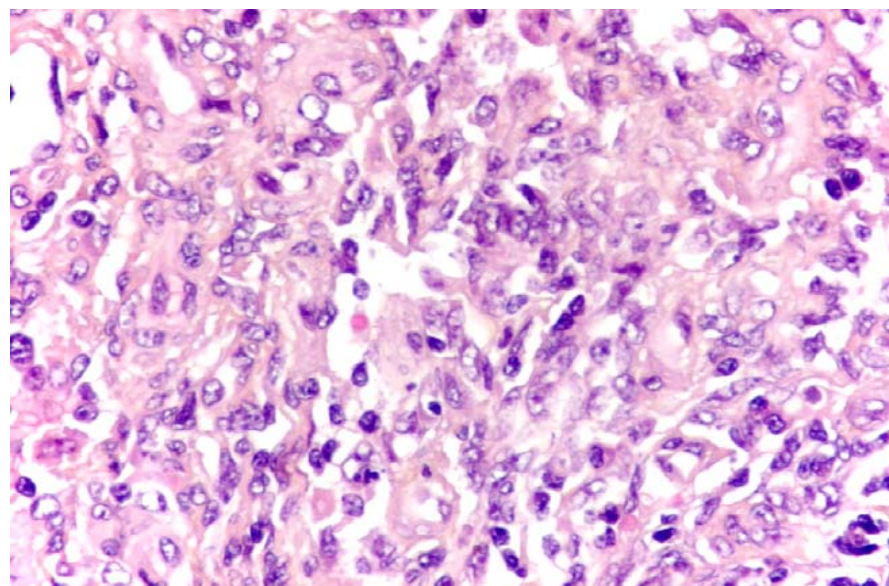
# HHV8 et lymphome

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

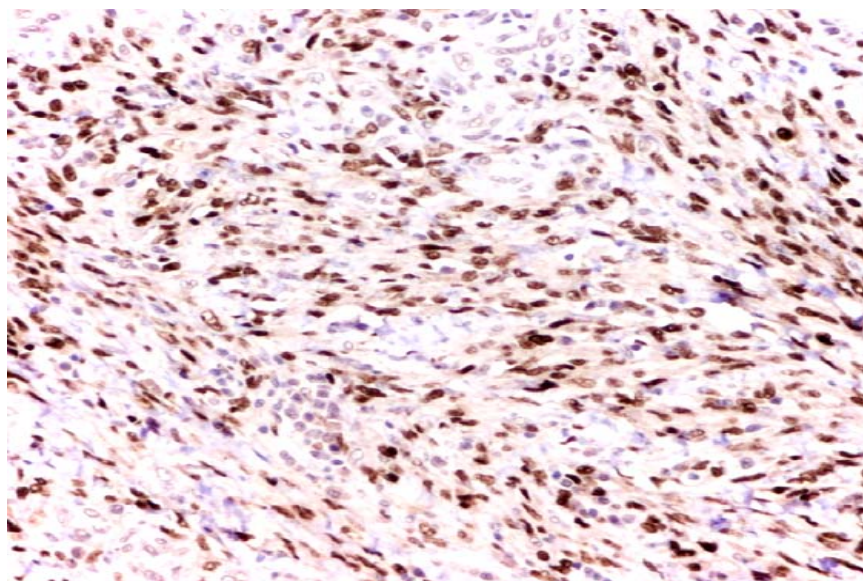
# Maladie de Castleman de type fibro-hyalin





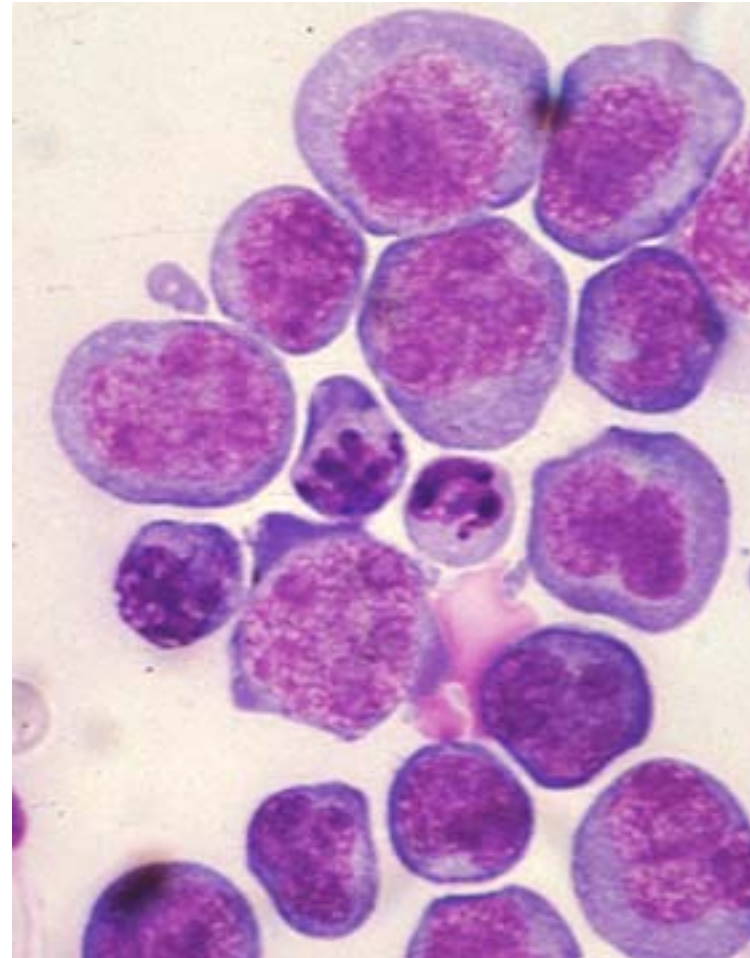


**Maladie de Castleman** (forme hyaline vasculaire à droite) et **sarcome de Kaposi** (à gauche)  
prolifération vasculaire                      prolifération vasculaire HHV8+.

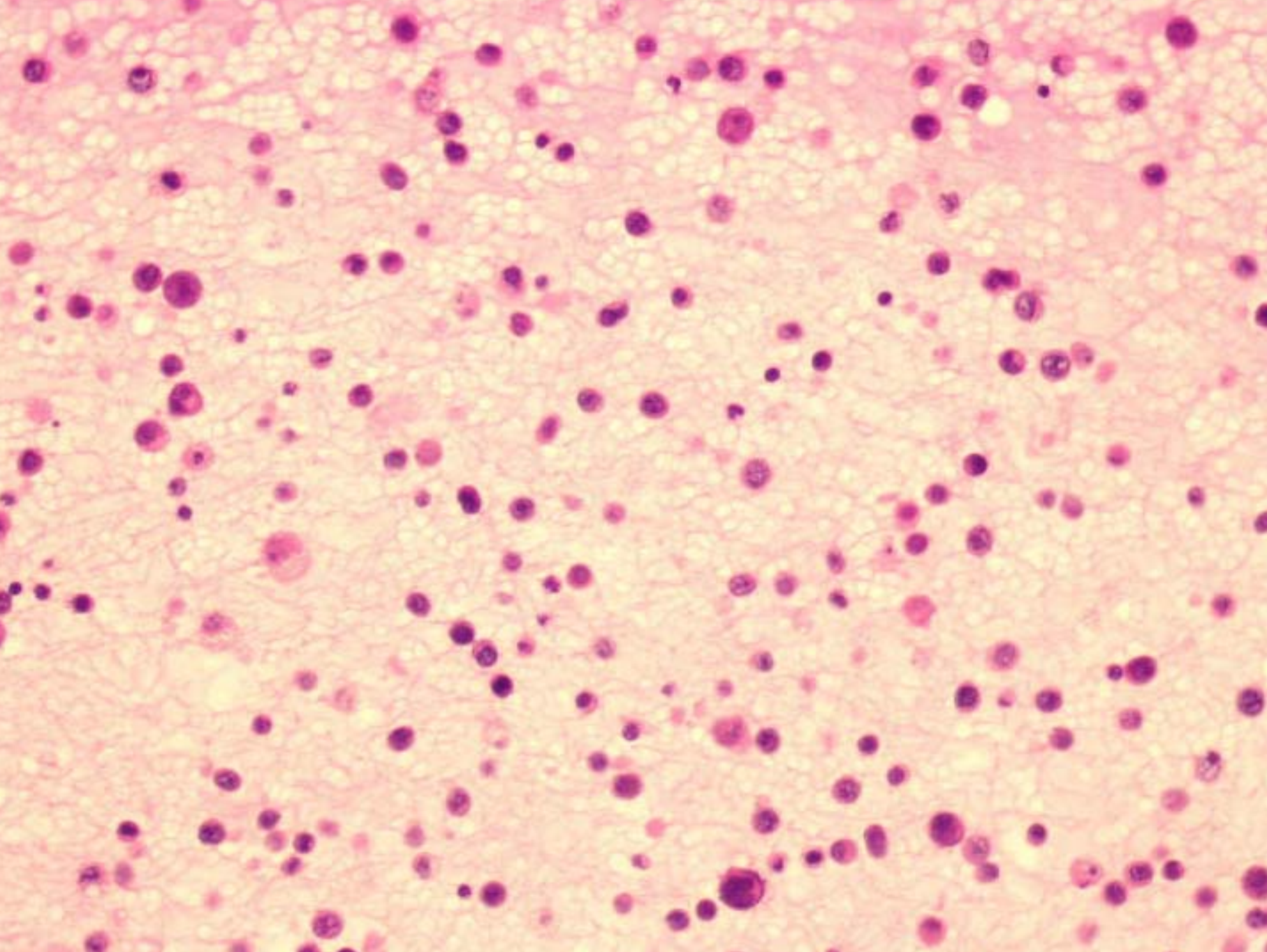


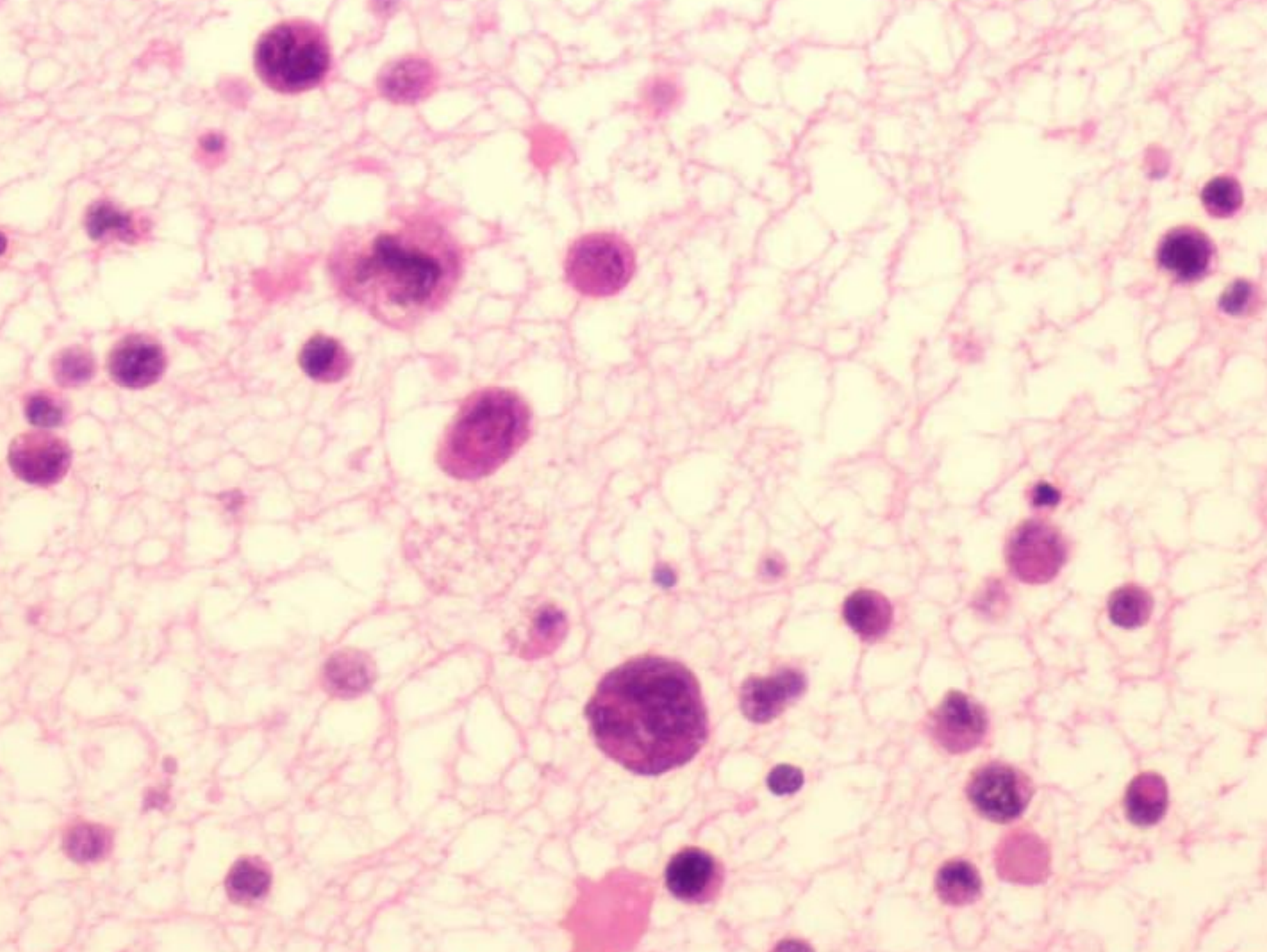
# Lymphome des séreuses

- 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**.

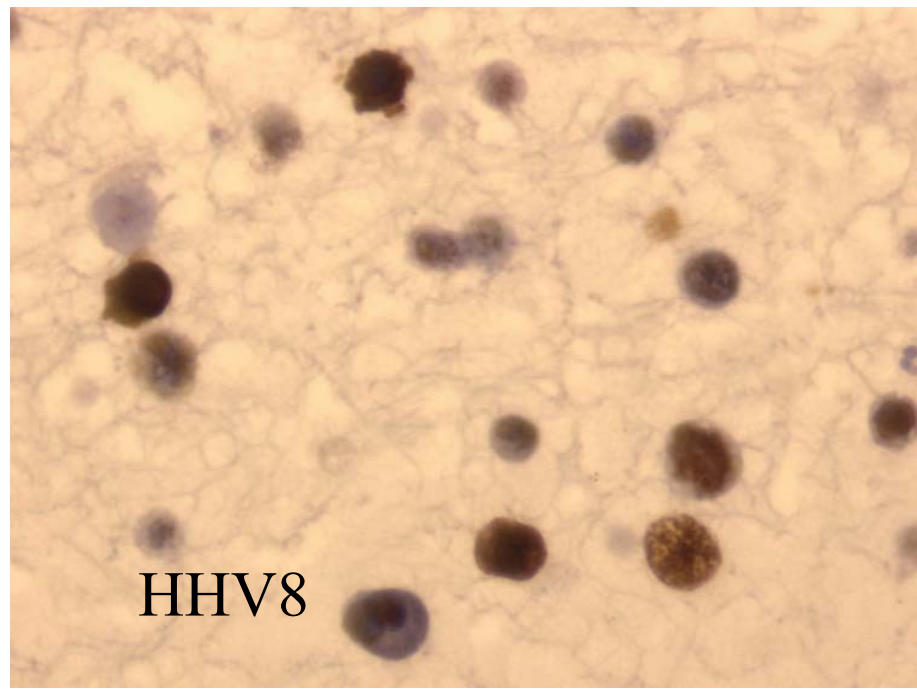
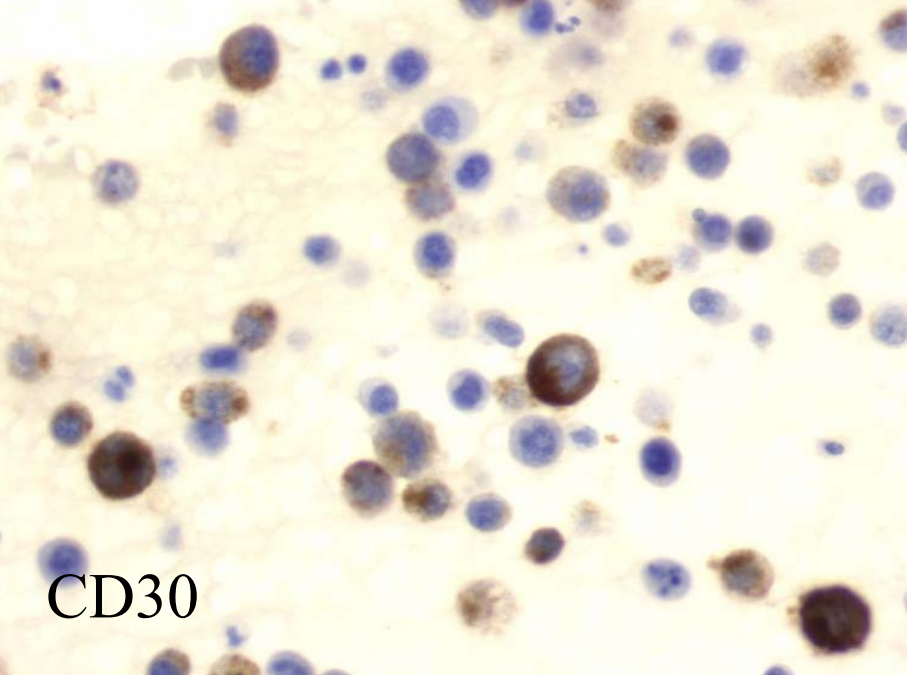


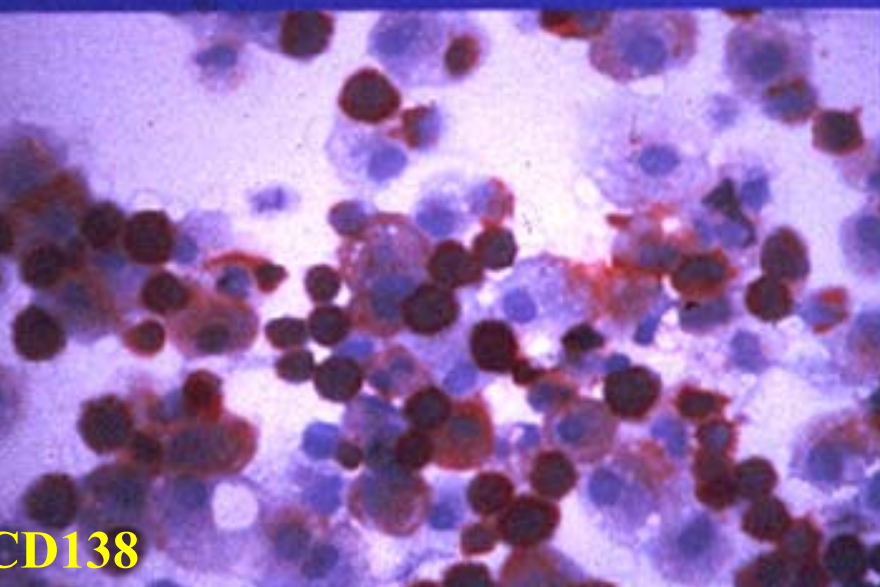
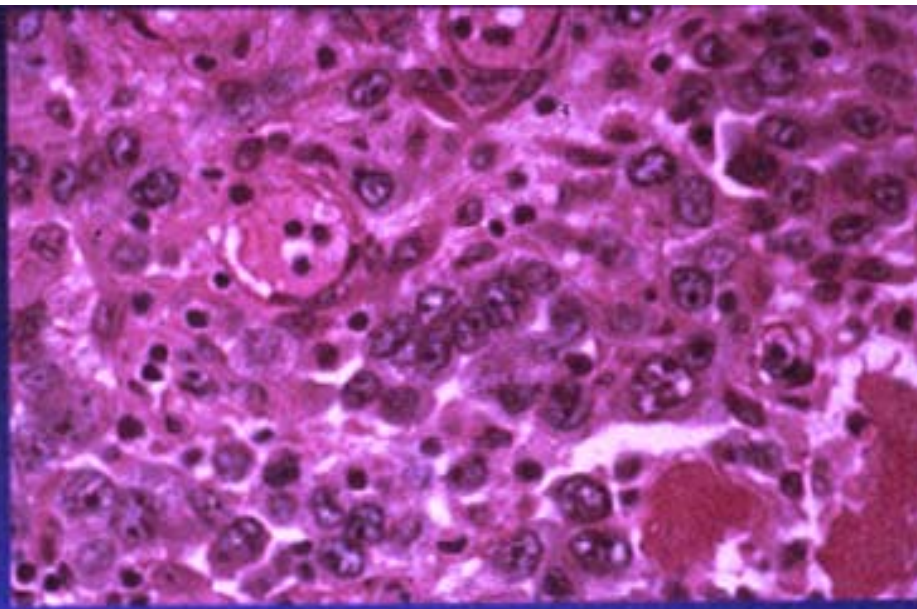
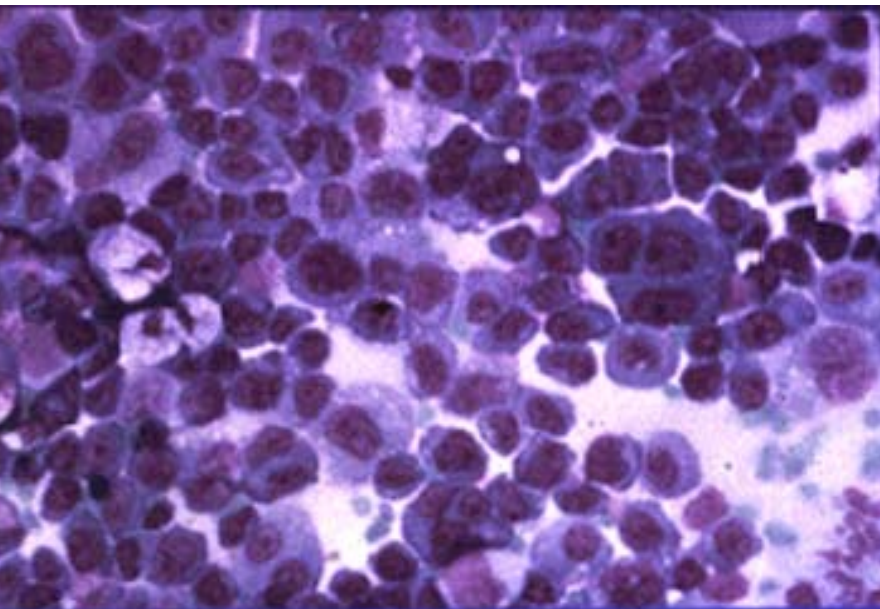




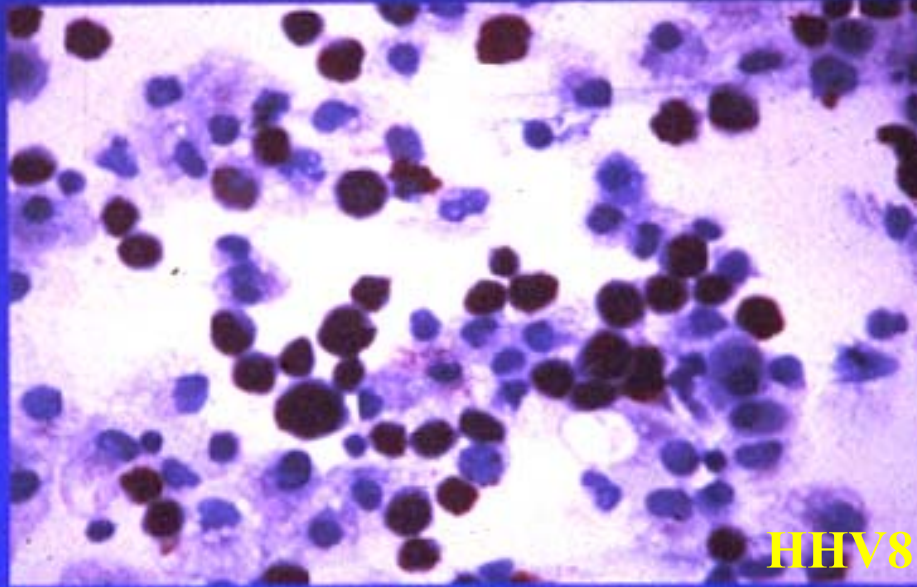








CD138



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