



# Stratégie diagnostique des lymphomes

## Le point de vue de l'anapath

Pr Vanessa Lacheretz-Szablewski  
PU-PH  
Département de Pathologie  
CHU Montpellier



UNIVERSITÉ  
DE MONTPELLIER



Université de Montpellier  
FACULTÉ  
de MÉDECINE  
Montpellier-Nîmes

FACULTÉ  
DE MÉDECINE



# Généralités

# Bases de la classification des lymphomes

- Présentation clinique
- Histologie
  - Architecture
  - Cytologie
  - Phénotype
- Cytogénétique/Biologie moléculaire

# Différenciation lymphoïde: subdivisions du système lymphoïde

- Organes lymphoïdes centraux
  - Moelle: différenciation lymphoïde B
  - Thymus: différenciation lymphoïde T
- Organes lymphoïdes périphériques
  - Rate
  - Ganglions
  - MALT: mucosa associated lymphoid tissue

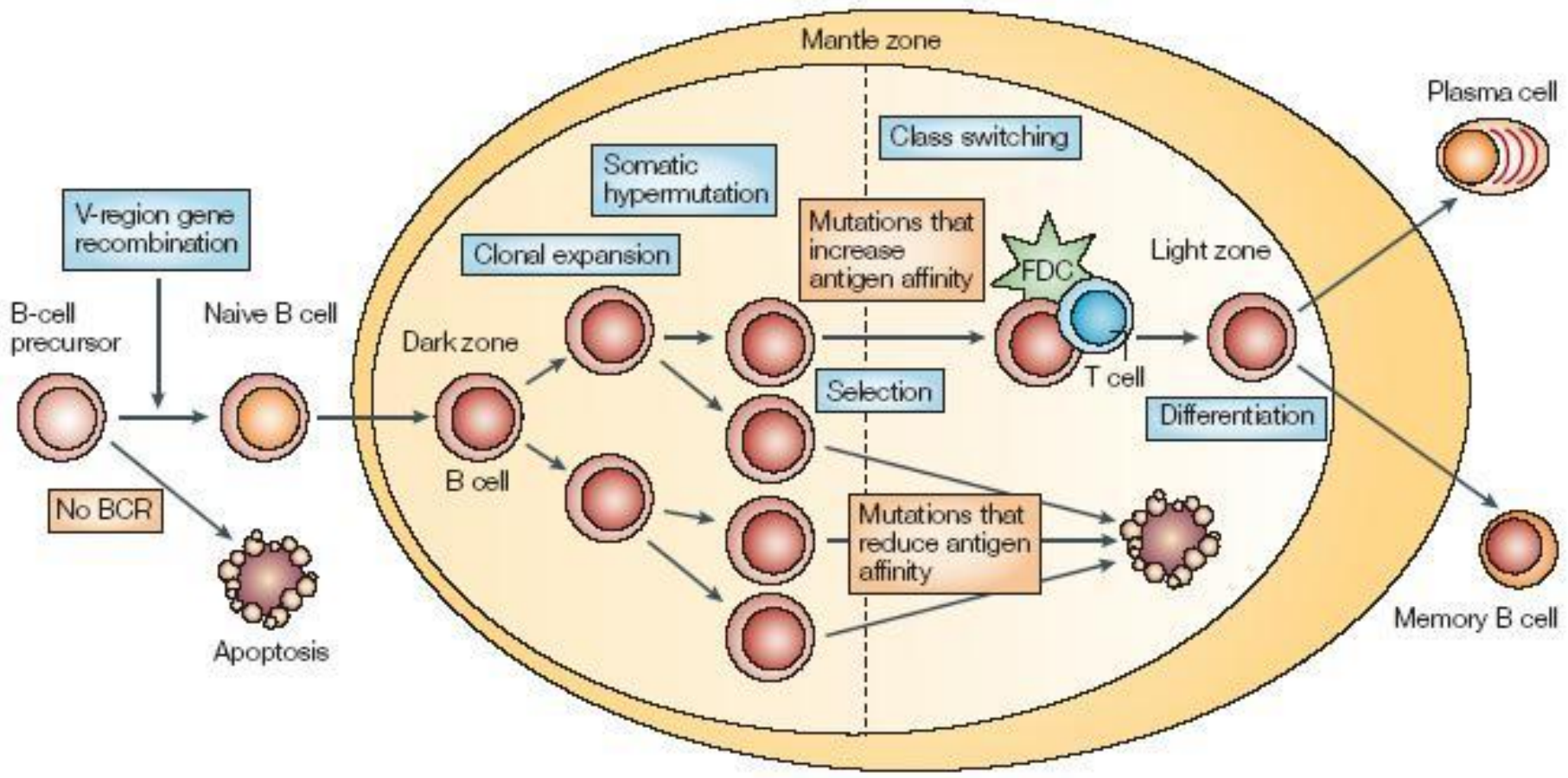
# Prototype: Lymphocyte B

- Maturation LB dans la MO
- Circulation: cellules B naïves
- Contact avec Ag dans le ganglion



Plasmocytes, LB mémoires

# Maturation du lymphocyte B





Zone du manteau

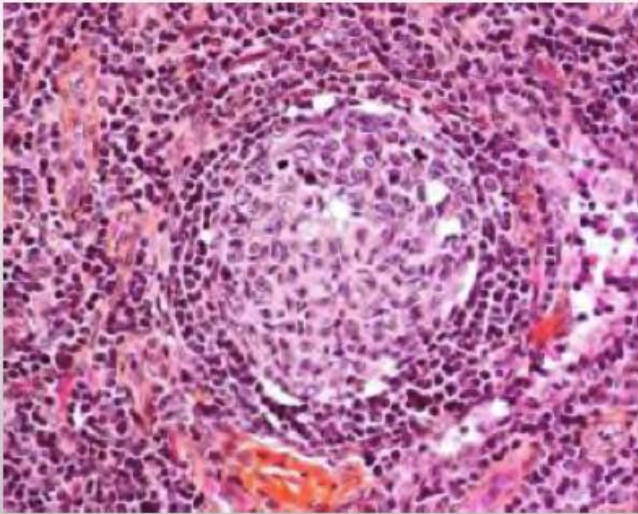
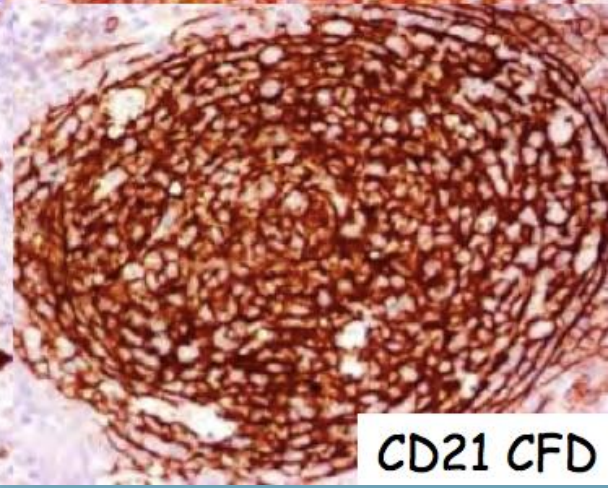
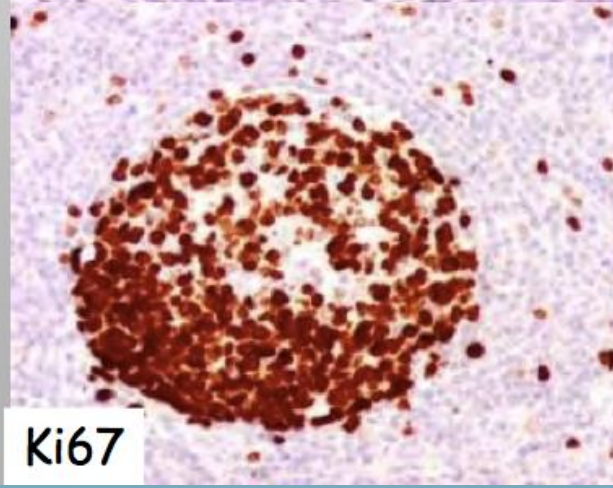
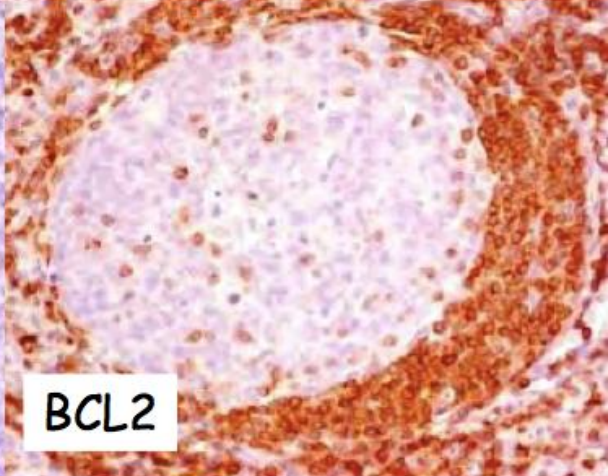
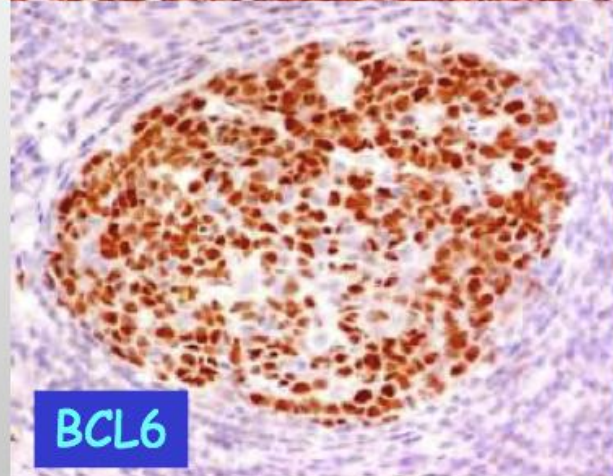
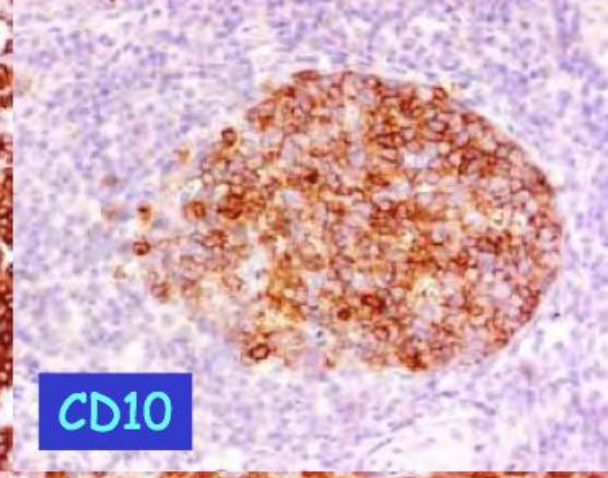
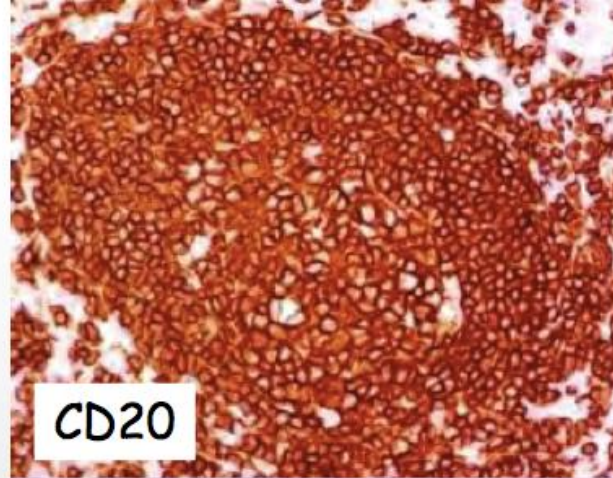
Zone claire

Centre germinatif

Zone sombre

Zone Marginale

La cellule B exprime  
le CD20

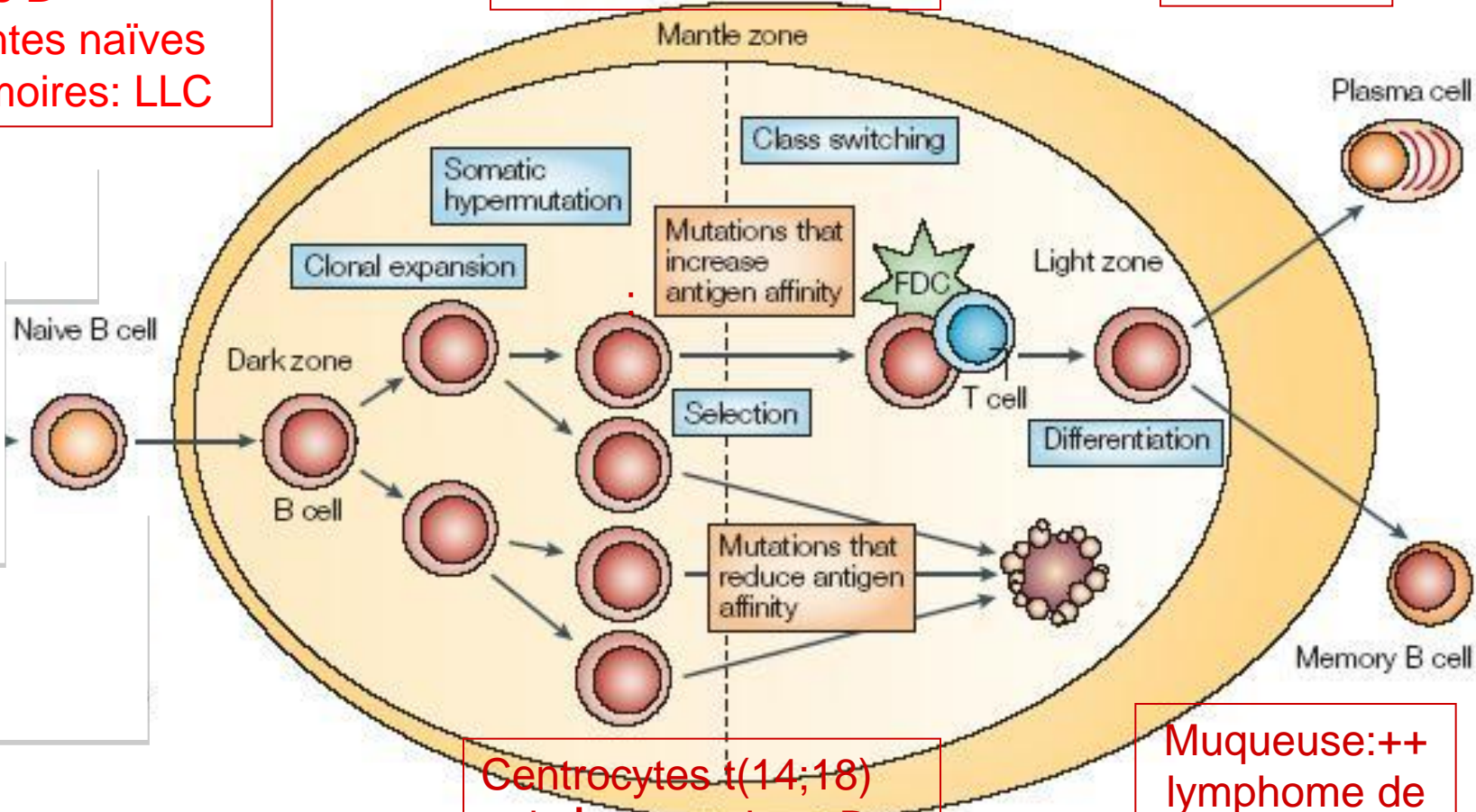


# Cellule à l'origine des différents types de lymphomes B

Cellules du manteau  
t(11;14): lymphome  
du manteau

MO:  
myélome

Cellules B  
circulantes naïves  
ou mémoires: LLC



Centrocytes t(14;18)  
qui s'accumulent: B  
folliculaire

Muqueuse:++  
lymphome de  
la zone  
marginale

# Classification OMS des lymphomes B

## Lymphomes B de bas grade

- Lymphome folliculaire
- Lymphome du manteau
- Lymphome lymphocytique/LLC
- Lymphome de la zone marginale
  - Ganglionnaire
  - Extra-ganglionnaire (MALT)
  - Splénique
- Lymphome lymphoplasmocytaire/Maladie de Waldenström

## Lymphomes B agressifs

- Lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL)
- Lymphome de Burkitt (BL)

# Diagnostic anapath des lymphomes de bas grade

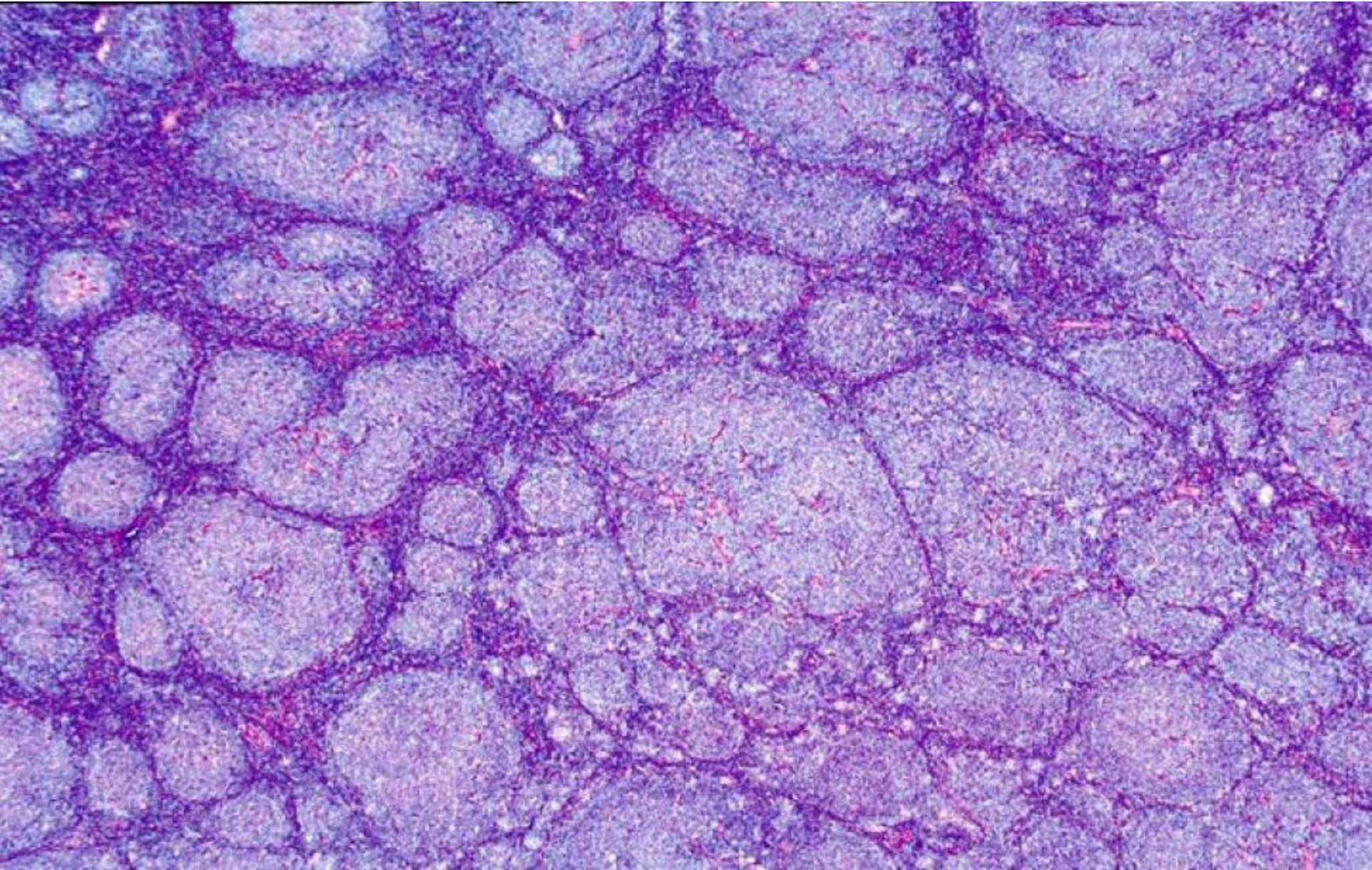
Lymphome folliculaire  
Lymphome du manteau  
Lymphome de la zone marginale

# Lymphome folliculaire: critères morphologiques

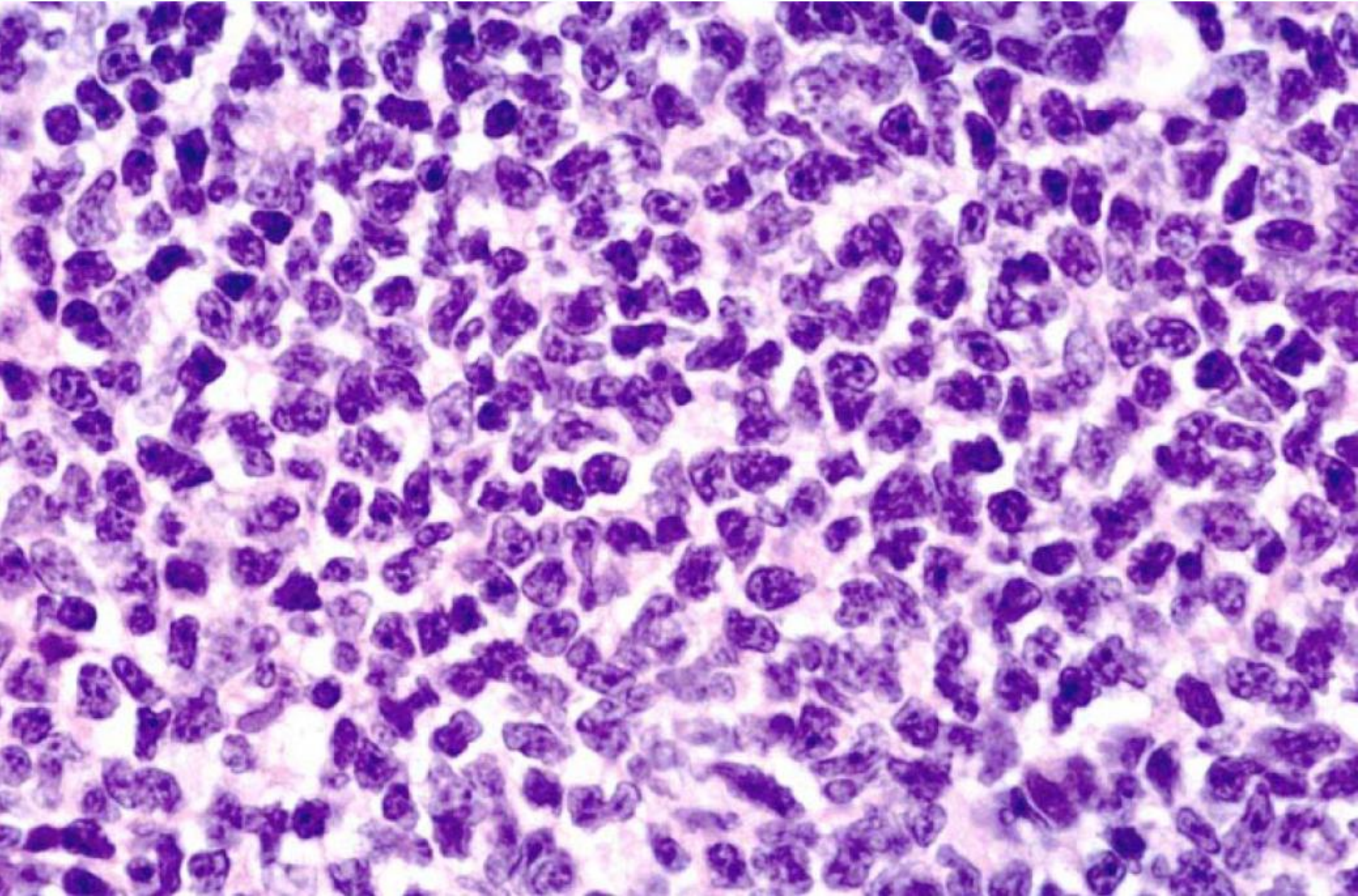
- Architecture
  - Nodulaire: gros follicules dos à dos, dispartion de la zone du manteau
  - Homogène: pas de macrophage à corps tingible
  - Pas de polarité
- Cytologie
  - 2 types de cellules qui permettent de grader le lymphome
    - Centrocytes: cellules clivées dans nucléoles
    - Centroblastes: grandes cellules nettement nucléolées
  - 3 grades en fonction du nombre de centroblastes



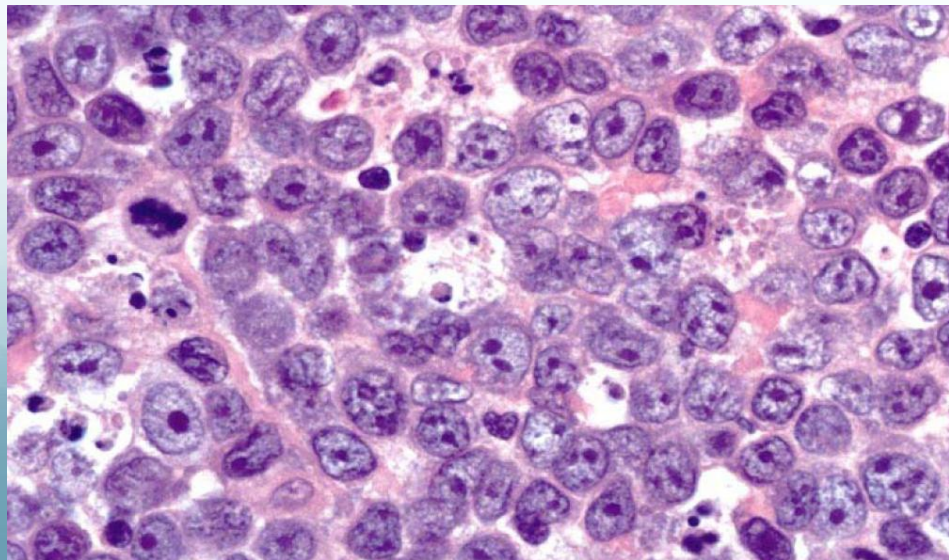
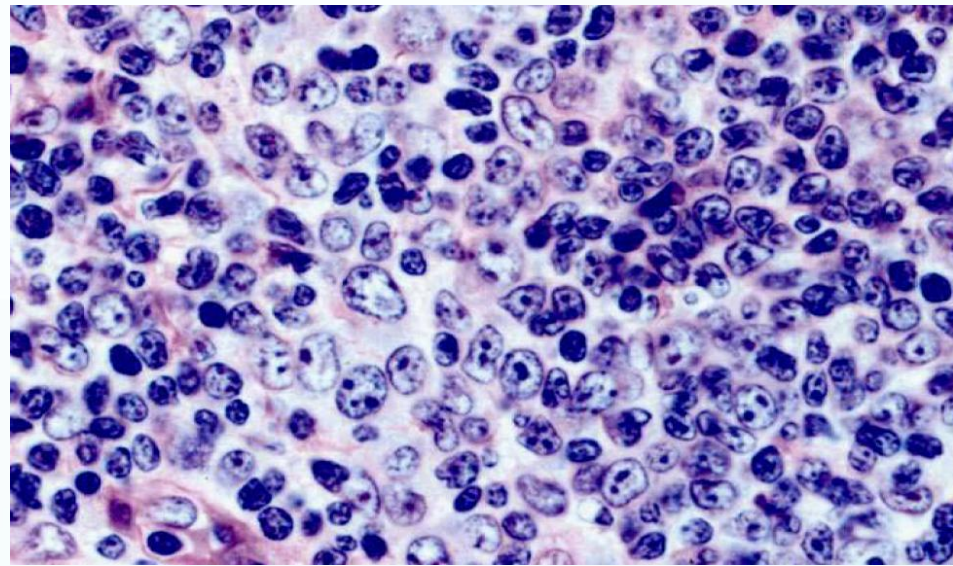
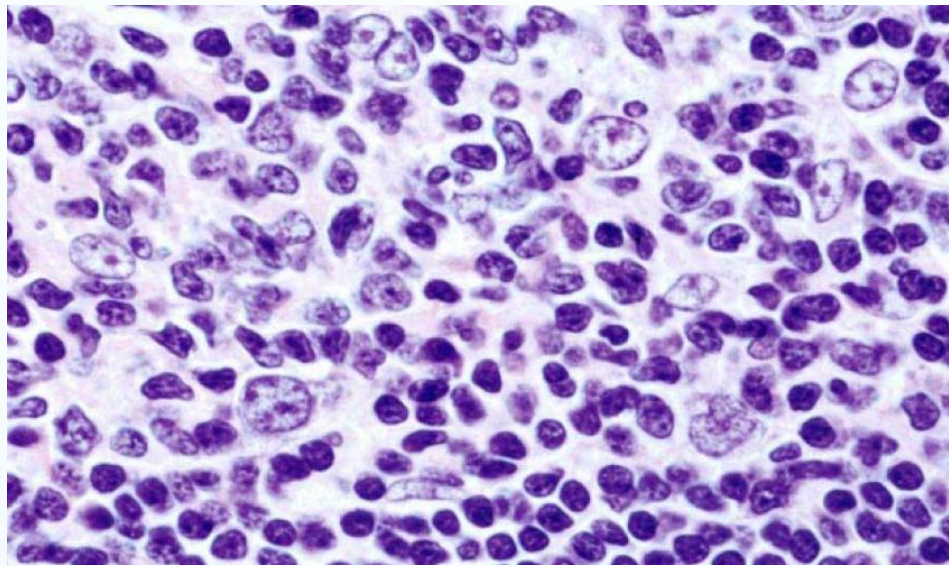
# Architecture nodulaire



# Cytologie: prédominance de centrocytes



# Lymphome folliculaire et grade



# Lymphome folliculaire: critères phénotypiques

- CD20+
- CD10+
- BCL6+
- BCL2+

# Lymphome folliculaire: critères génétiques

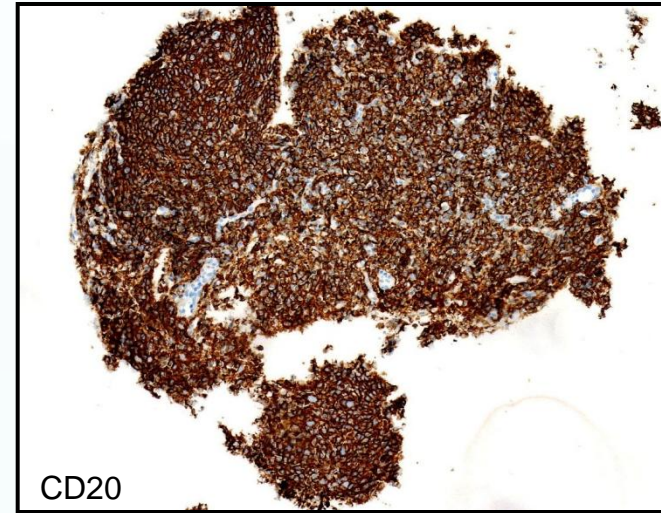
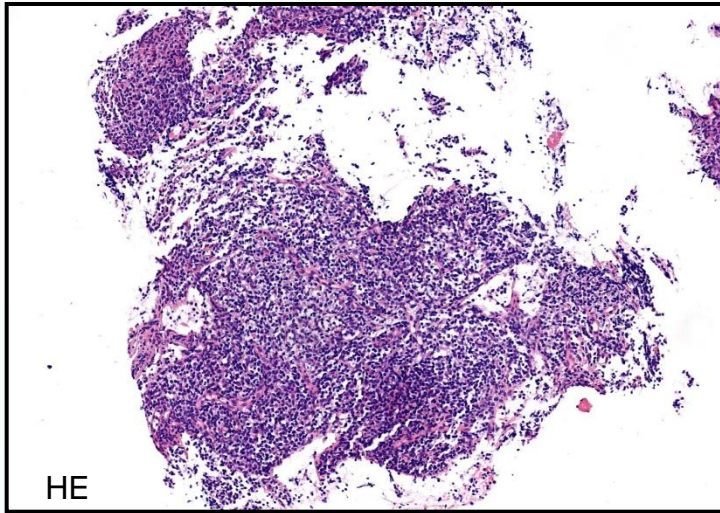
- t(14:18) (IGH:BCL2) présente dans 80% des cas
- Réarrangement BCL6 dans 15% des cas
- 5-10% des cas
  - Délétions 1p36

# LYMPHOME FOLLICULAIRE?

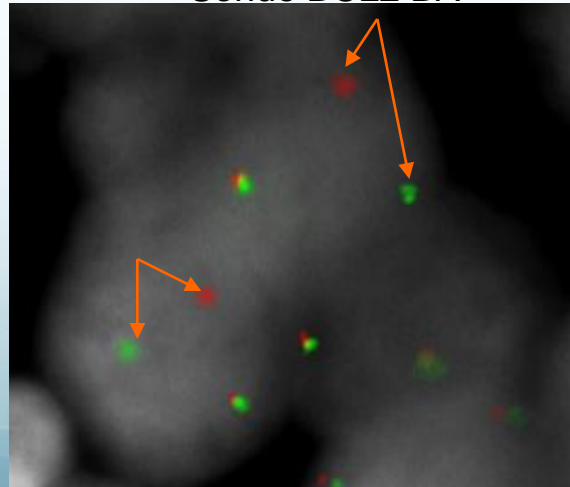
Biopsie ganglionnaire:

- tissu lymphoïde homogénéisé par une prolifération de cellules de petites taille, sans follicule objectivable

## LYMPHOME FOLLICULAIRE? ZONE MARGINALE?



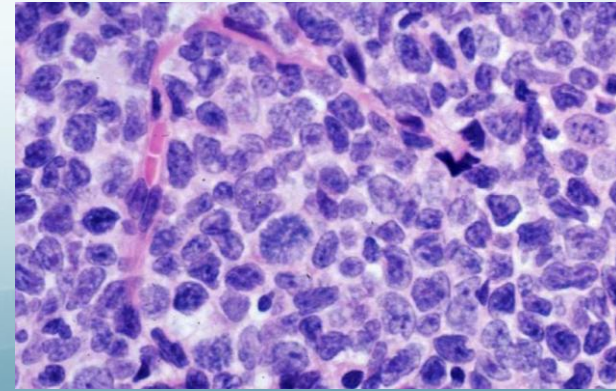
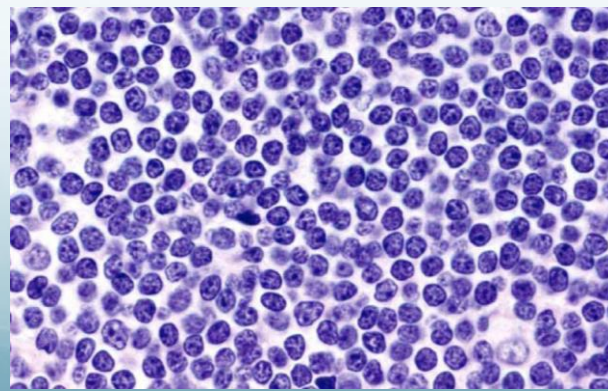
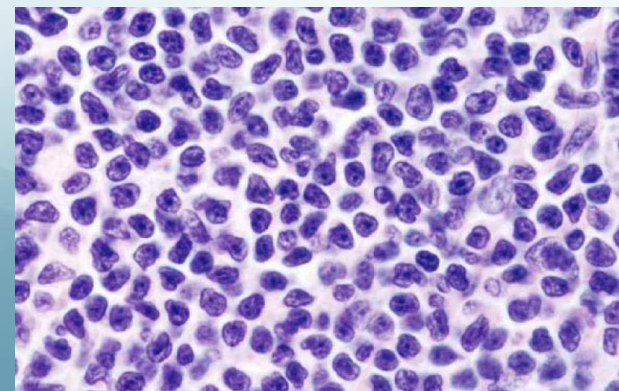
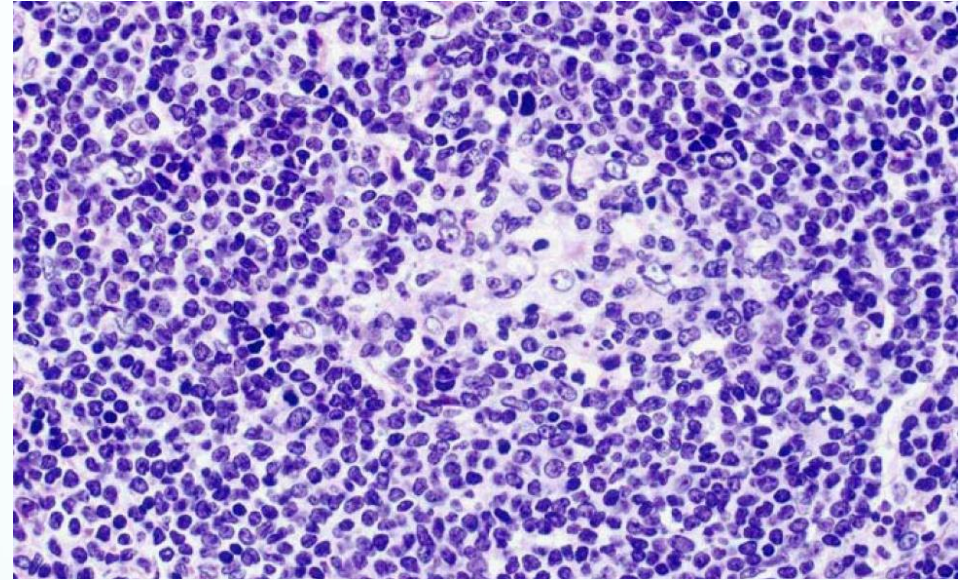
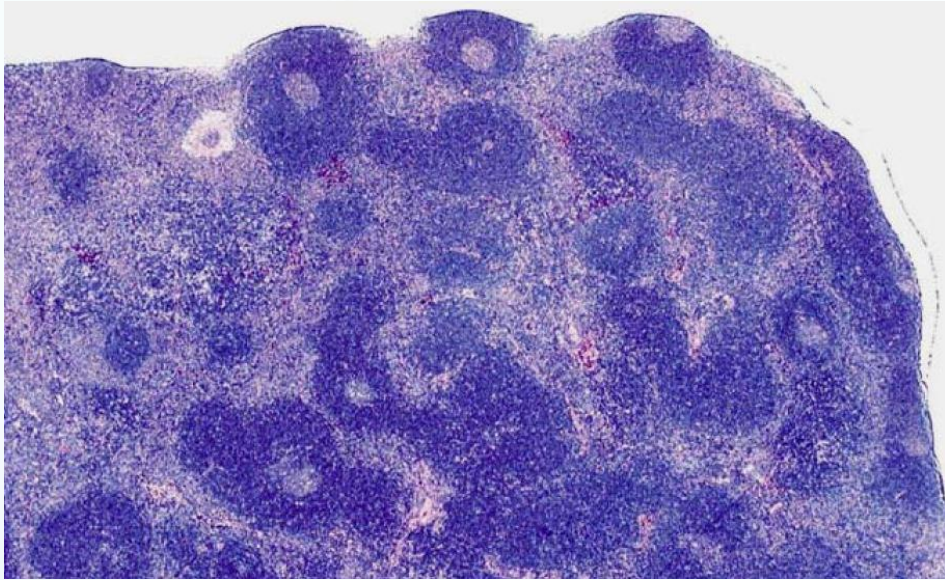
Sonde BCL2 BA



# Lymphome du manteau: critères morphologiques

- Architecture
  - Vaguement nodulaire: 40% cas
  - Manteau élargi: 20% des cas
  - Diffuse: 40% des cas
- Cytologie monotone mais variable
  - Variants classiques
    - Noyaux clivés++++
    - Noyaux rond
  - Variants agressifs
  - Blastoïde
    - Classique
    - Pléomorphe

# Lymphome du manteau: aspects morphologiques et architecturaux



# Lymphome du manteau: critères phénotypiques

- CD20+
- CD5+
- Cycline D1+
- SOX11+

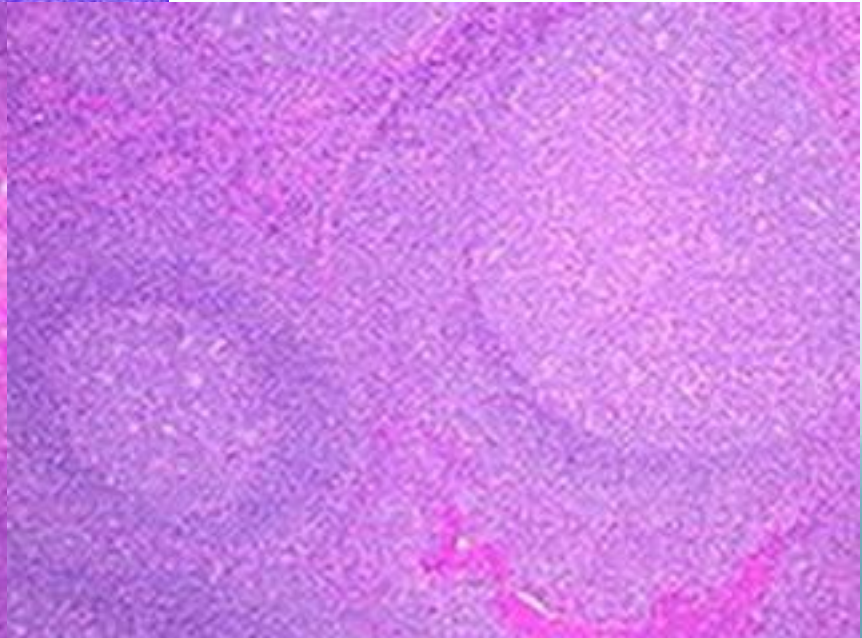
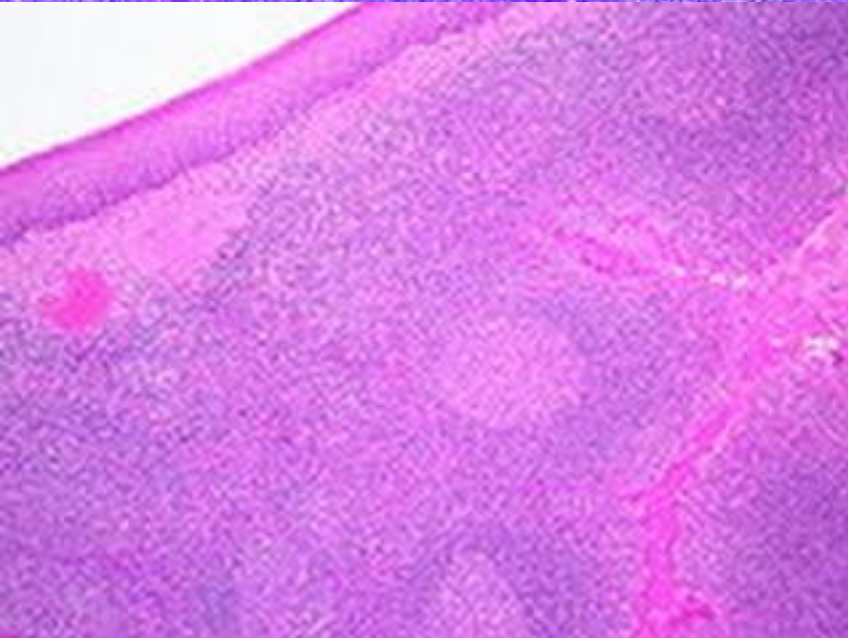
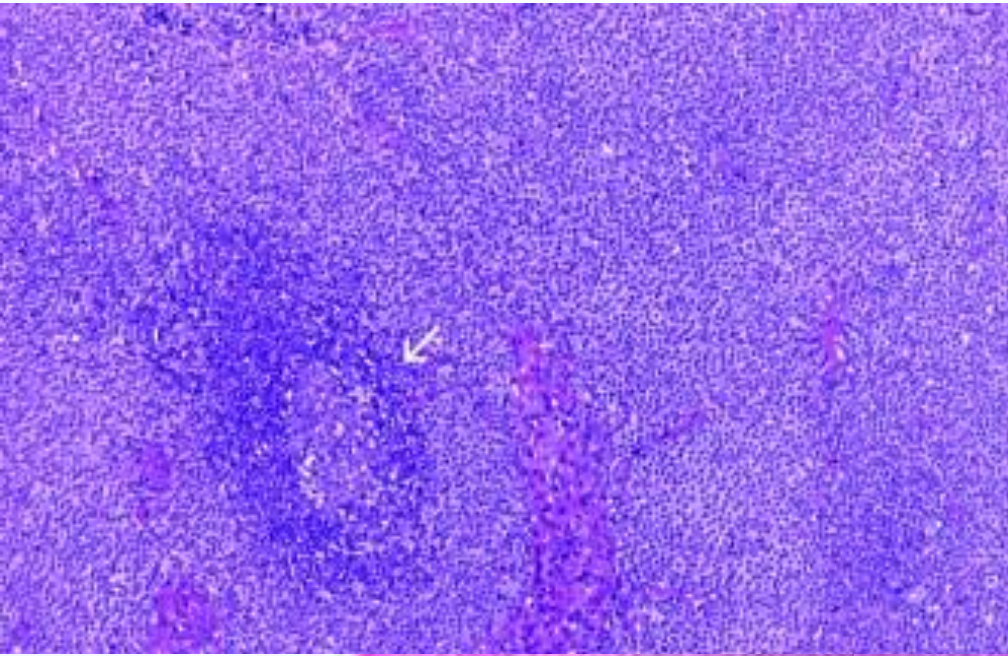
# Lymphome du manteau: critères génétiques

- Translocation t(11;14) qui juxtapose IGH et Cycline D1
  - Entraîne une surexpression de Cycline D1

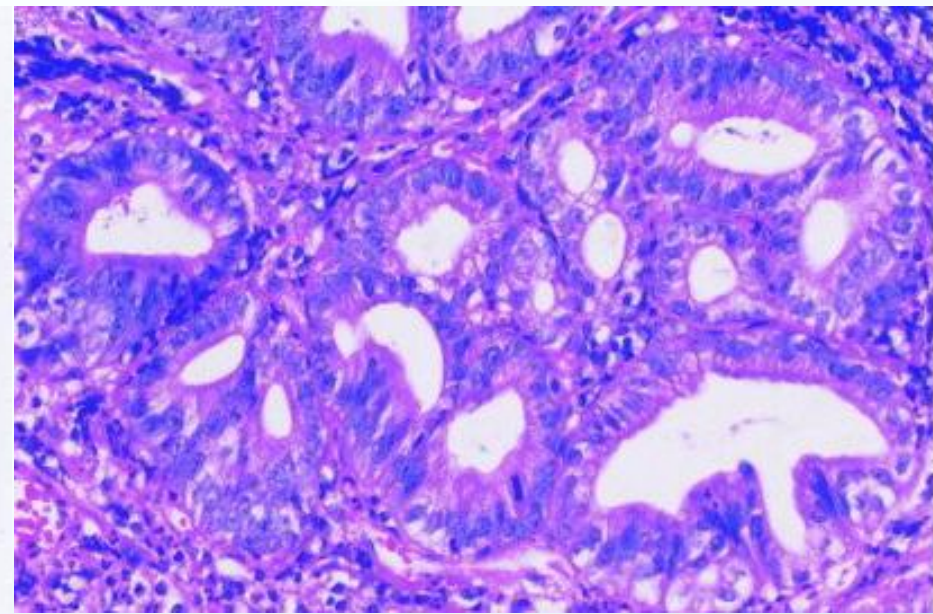
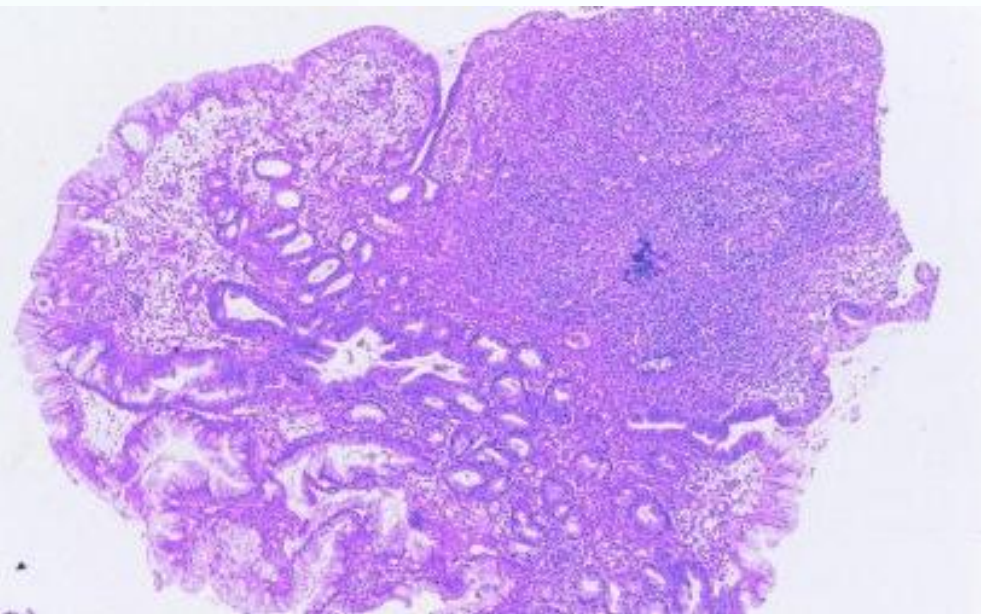
# Lymphome de la zone marginale: 3 formes

- Extra-ganglionnaire: lymphome du MALT
  - Tractus GI+++
    - Estomac+++
  - Glandes salivaires
  - Annexes oculaires
  - Peau
  - Thyroïde
  - Sein
- Ganglionnaire
- Splénique

# Lymphome zone marginale: histologie



# MALT Gastrique: lésions lymphoépithéliales



# MALT: critères phénotypiques

- CD20+
- CD79a+
- Pas de marqueurs spécifiques
  - Absence de CD5 (DD manteau, LLC)
  - Absence de Cycline D1 (DD manteau)
  - Absence de CD10 (DD LF)

# MALT: critères cytogénétiques

Site	T(11;18) API2-MALT1	T(14;18) MALT1	T(3;14) FOXP1	T(1;14) BCL10	+3	+18
Estomac	<b>6-26</b>	1-5	0	0	11	6
Intestin	<b>12-56</b>	0	0	0-13	75	25
Orbite	0-10	<b>0-25</b>	<b>0-20</b>	0	38	13
Glandes salivaires	0-5	<b>0-16</b>	0	0-2	55	19
Poumon	<b>31-53</b>	6-10	0	2-7	20	7
Peau	0-8	0-14	<b>0-10</b>	0	20	4
Thyroïde	0-17	0	<b>0-50</b>	0	17	0

Technique de détection:

- FISH sur paraffine: sonde BA MALT1, sonde de fusion
- RT-PCR API2-MALT1 sur tissu frais congelé++++

# Diagnostic anapath des lymphomes B agressifs

LB

DLBCL

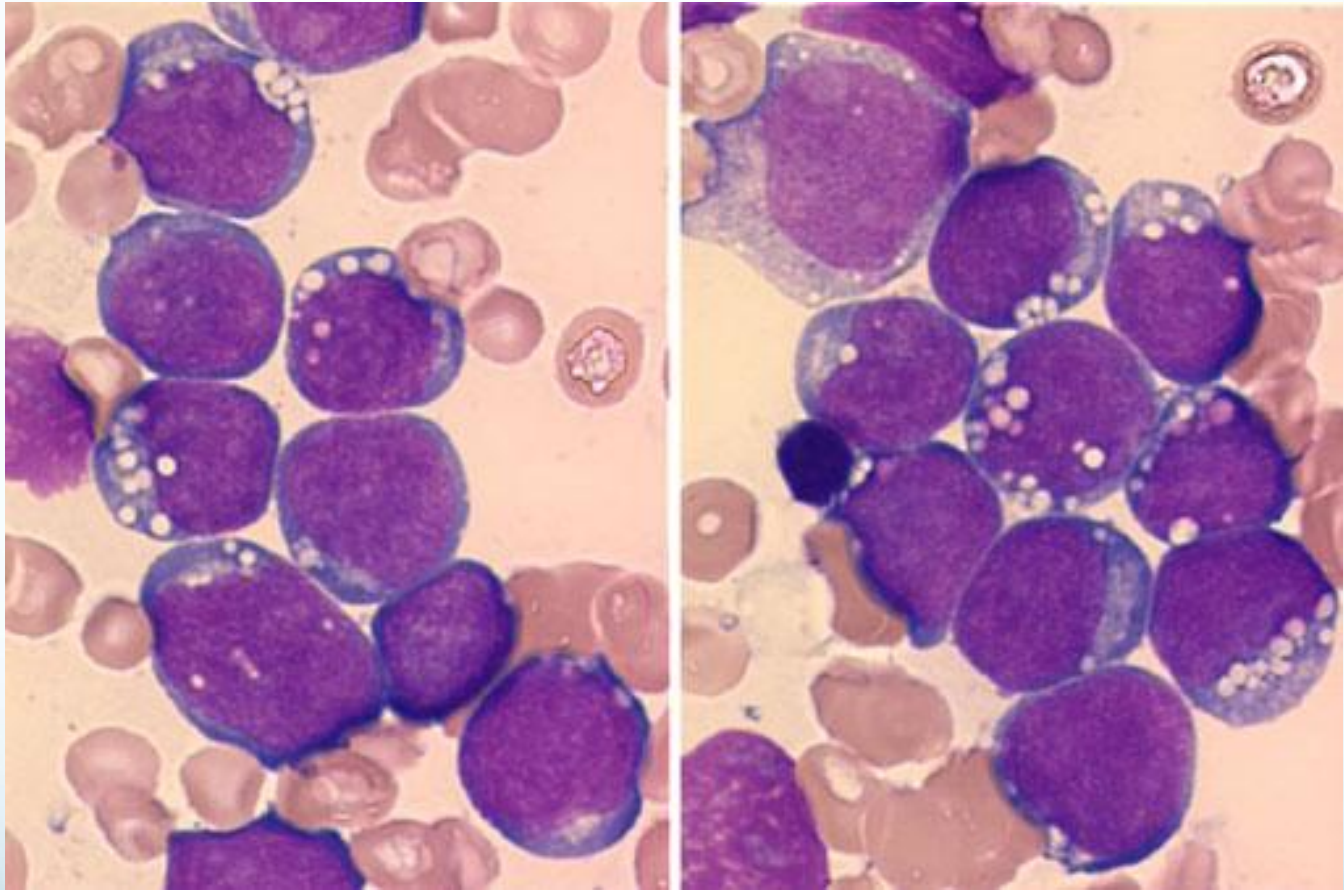
Lymphomes B de haut grade

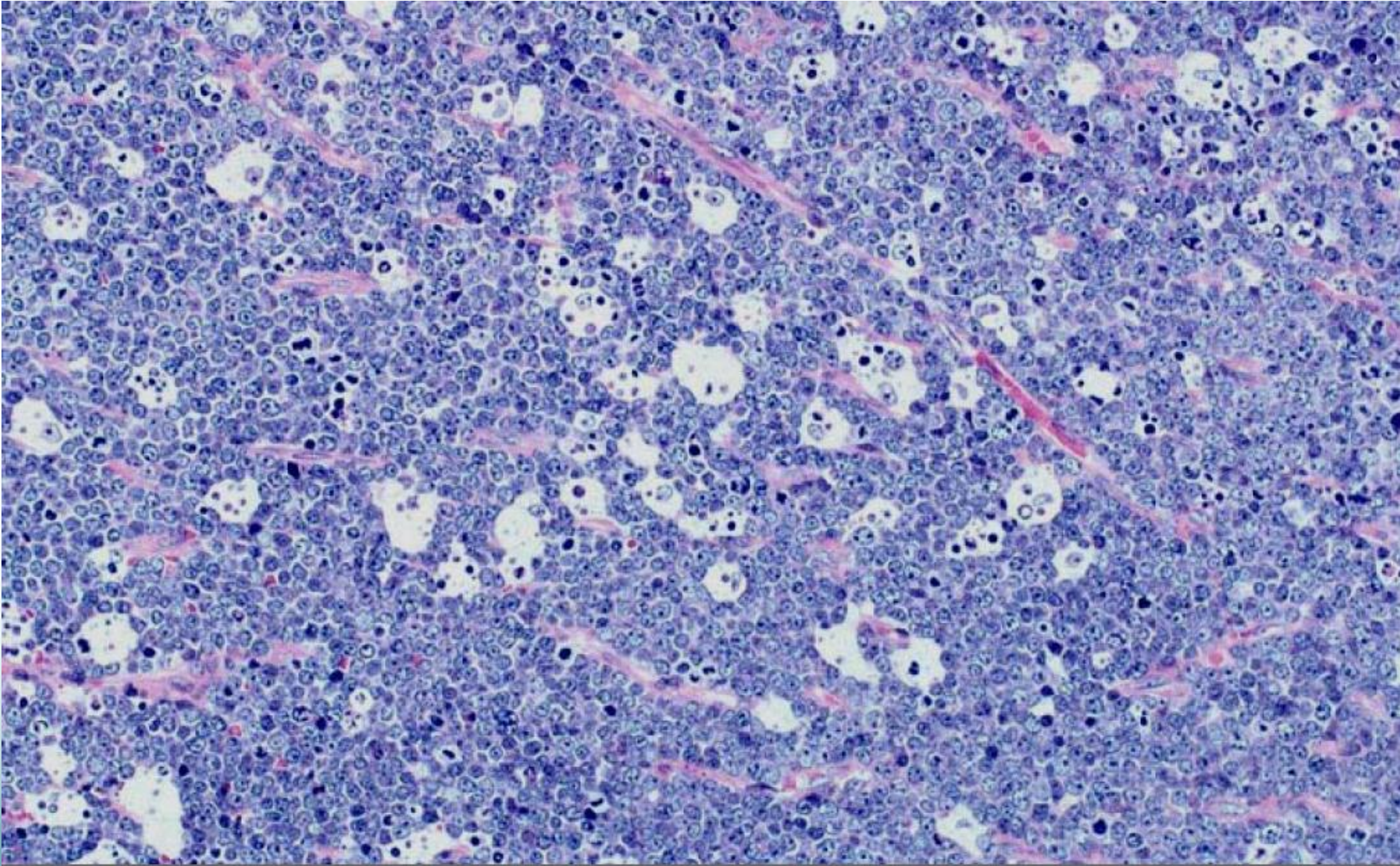
# Diagnostic des LB

- 3 critères à remplir pour porter le diagnostic de LB
  - Morphologique
  - Phénotypique
  - Génétique

# LB: critère morphologique

- Architecture diffuse et monotone
- Cellules de taille moyenne
- Noyau rond, chromatine fine, plusieurs petits nucléoles
- Cytoplasme basophile, vacuoles lipidiques (empreintes)
- Mitoses+++ , apoptose+++ , macrophages à corps tingibles





# Critères phénotypiques

- CD20+
- CD10+
- BCL6+
- BCL2-
- KI67 proche de 100%

# Critères cytogénétiques

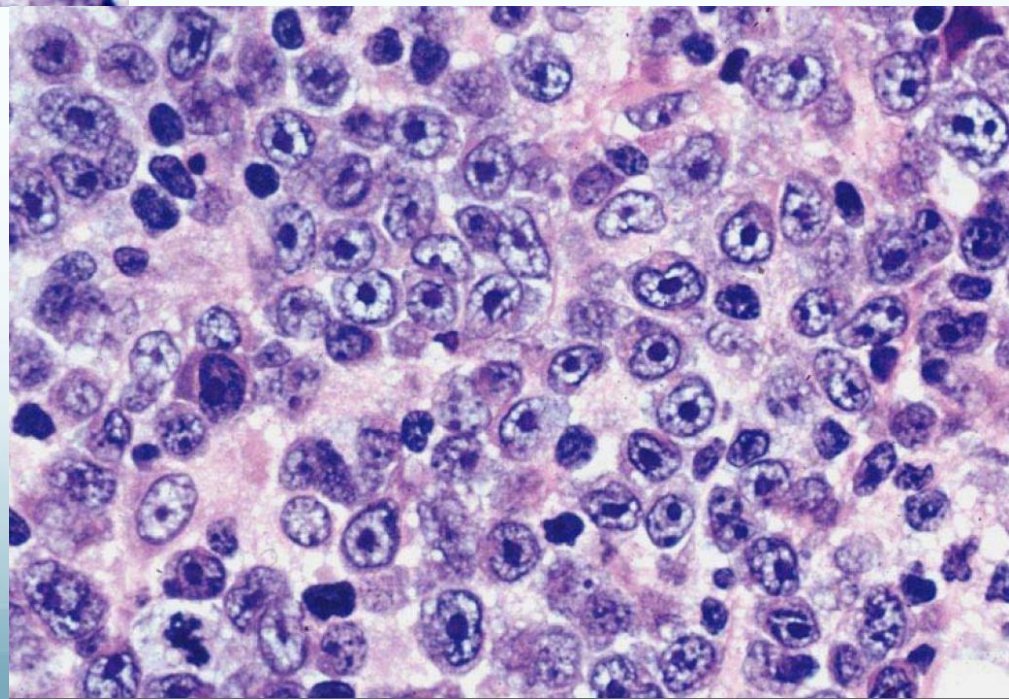
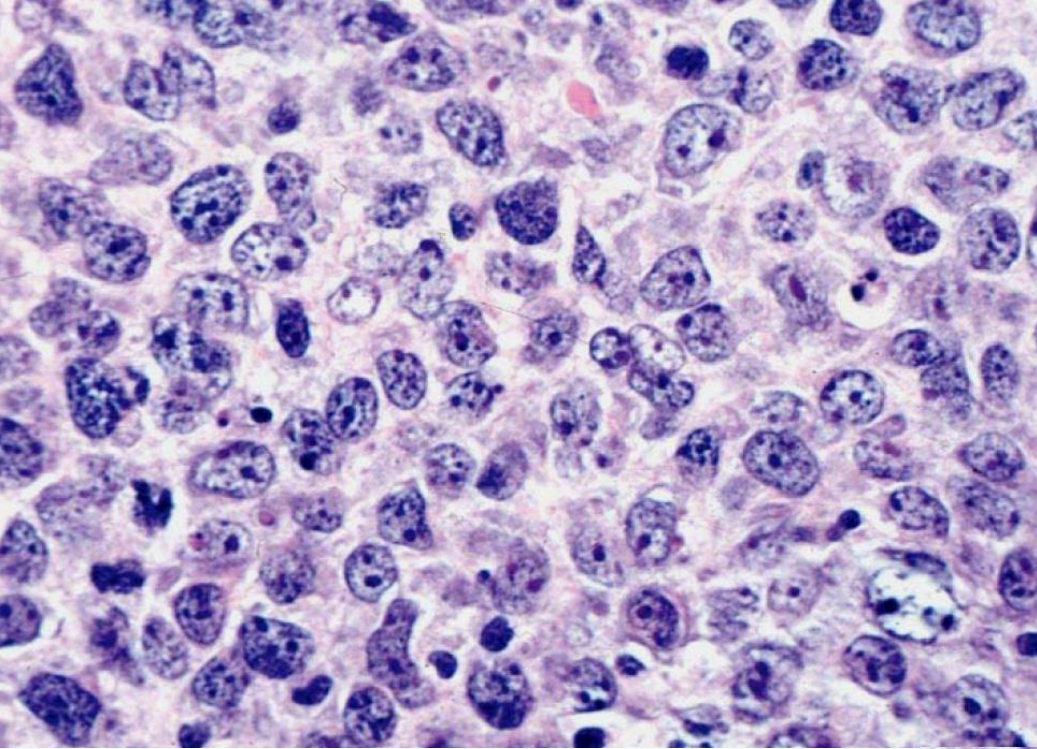
- Translocation de MYC en 8q24 (caryotype simple)
  - Avec *IGH* 14q32
  - Plus rarement avec *IGL* ou *IGK*

# DLBCL

- Diagnostic repose sur des critères morphologiques et phénotypiques
- Pronostic repose sur des critères
  - Phénotypiques
  - Cytogénétiques

# Diagnostic DLBCL en pratique

- Simple en théorie
- Lymphome B à grandes cellules
  - Morphologie: plages diffuses de grandes cellules
  - Phénotype: exprimant les marqueurs B
    - CD20



# DLBCL: identification de facteurs pronostiques

- Moléculaires: GEP
  - ABC
  - GC
- Cytogénétique
  - Présence d'un réarrangement *MYC*: SHL
  - Présence d'un réarrangement de *MYC* et de *BCL2* et/ou *BCL6*: DHL
- Biologie moléculaire
  - Mutations: cibles thérapeutiques

# MERCI

