

## CONFRONTATIONS ANATOMO-CLINIQUES (1)

## LYMPHOME CENTROCYTIQUE-CENTROBLASTIQUE

## OU

## EST-IL BON, EST-IL MÉCHANT? (2)

G. FILLET (3), J. DESOIGNIES (4), C. JARDON-JEGHERS (5), J. BONIVER (6)

## HISTOIRE CLINIQUE

Un homme de 58 ans est hospitalisé pour altération récente de son état général.

Depuis une quinzaine de jours, il se plaint de dyspnée à l'effort, sans douleur thoracique ni angor; il signale un amaigrissement récent et une asthénie importante.

Douze ans auparavant, le patient a été opéré d'un cylindrome de la glande lacrymale gauche; cinq ans plus tard, une récurrence est opérée et irradiée; l'année suivante, le patient subit une énucléation pour nécrose tardive de l'œil gauche.

A l'admission, on palpe des adénopathies axillaires bilatérales. Le pouls est à 120, la pression artérielle à 12,5/9,5 cm Hg. La matité cardiaque est dans les limites de la normale et les tons sont purs. Les artères périphériques sont bien palpées. Il existe une matité thoracique bilatérale sur deux travers de main et on ausculte un souffle pleurétique à gauche. L'abdomen est souple, tympanique et indolore; le foie est percuté à quatre travers de doigt sous le rebord costal. L'examen neurologique est normal.

Les analyses de laboratoire donnent les résultats suivants. Hémoglobine 15,3 g/l, hématies 6.100.000/mm<sup>3</sup>, plaquettes 160.000/mm<sup>3</sup>, leucocytes 17.600/mm<sup>3</sup>. Formule hémoleuco-

cytaire : polynucléaires neutrophiles 84 %, lymphocytes 12 %, monocytes 4 %. Vitesse de sédimentation des hématies 10 mm à la première heure. Protéines sériques 52,6 g/l avec 49 % d'albumines, 8,3 % d' $\alpha_1$ -globulines, 16 % d' $\alpha_2$ -globulines, 11,7 % de  $\beta$ -globulines et 15 % de  $\gamma$ -globulines. Créatinine 12 mg/l, urée 0,9 g/l, bilirubine directe 6,6 mg/l, bilirubine indirecte 11,2 mg/l. CPK 17 mUI/ml, TGO 75 mUI/ml, TGP 102 mUI/ml, LHD 2.850 mUI/ml, phosphatase alcaline 1.224 mUI/ml.

Une radiographie thoracique montre un épanchement pleural bilatéral, plus marqué à gauche, avec une augmentation de volume des hiles. Il existe une opacité floconneuse sous-claviculaire droite, partiellement créta-cée. On ponctionne 1,5 l de liquide pleural hémorragique. Une échotomographie abdominale montre une hépato-splénomégalie, une hétérogénéité des structures parenchymateuses hépatiques et spléniques ainsi que des adénopathies lombo-aortiques refoulant le pancréas et envahissant la loge surrénalienne gauche.

Au dixième jour d'hospitalisation, le patient est dyspnéique même en position assise; la rate a 6 cm de haut et est de consistance dure. Une ponction pleurale ramène à nouveau plus de 1,5 l de liquide hémorragique.

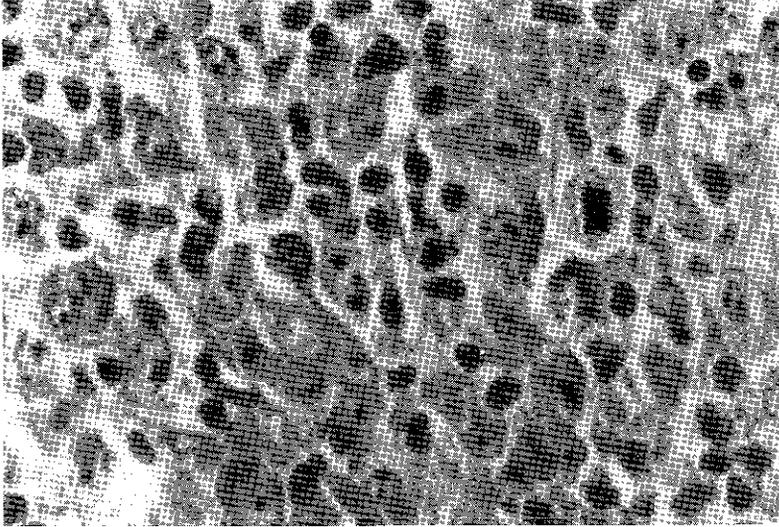
L'examen histopathologique d'un ganglion axillaire prélevé sous anesthésie locale montre un lymphome malin diffus, de type centrocytique-centroblastique (fig. 1). Le patient reçoit une polychimiothérapie à base de corticoïdes, Adriamycine®, Endoxan® et Oncovin®. Les leucocytes tombent à 500/mm<sup>3</sup>, mais le traitement n'a d'effet ni sur les épanchements pleuraux, ni sur le volume des adénopathies. Le décès survient en œdème pulmonaire aigu, le 23<sup>e</sup> jour d'hospitalisation.

(1) Cette rubrique illustre certaines démonstrations organisées par le Service d'Anatomie pathologique (Pr. E. H. Betz) et les Services cliniques de l'Université de Liège.

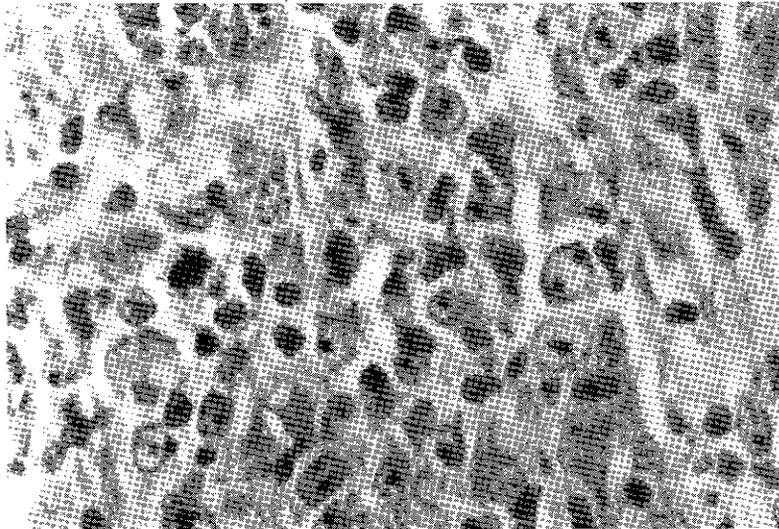
(2) Denis Diderot (1781).

(3) Chargé de Cours associé, Université de Liège, Institut de Médecine (Pr. A. Nizet, H. Van Cauwenberge, P. Lefèbvre, J. Hugues), Secteur d'Hématologie clinique.

(4) Assistant, (5) Consultant, (6) Agrégé, Chercheur qualifié du FNRS, Université de Liège, Service d'Anatomie pathologique (Pr. E. H. Betz).



a



b

FIG. 1 (a et b). Biopsie d'un ganglion lymphatique : lymphome centrocytique-centroblastique. Mélange de petites cellules lymphoïdes à noyau sombre (centrocytes) et de grandes cellules lymphoïdes à noyau clair, avec des nucléoles accolés à la membrane (centroblastes). Giemsa (820 ×).

## DISCUSSION CLINIQUE

(G. Fillet)

La première question qui se pose est de savoir si le patient présente effectivement un lymphosarcome. La réponse est affirmative, car l'histologie est formelle : elle décrit un lymphosarcome centrocytique-centroblastique selon la classification de Kiel. Ce type de lymphosarcome est relativement bien différencié et d'une agressivité modérée. Le diagnostic histologique est en accord avec la clinique puisque le patient présente de nombreuses adénopathies au niveau des creux sus-claviculaires, axillaires et inguinaux, ainsi que des adénopathies profondes objectivées par échotomographie. Il existe également une hépato-splénomégalie. Il s'agit vraisemblablement d'un stade topographique IV, car il y a forte suspicion d'envahissement du foie (hépatomégalie et biologie hépatique perturbée) et de la plèvre.

La deuxième question est de savoir s'il n'existe pas une pathologie surajoutée. Certains éléments peuvent le laisser croire.

1. Le malade est dans un état de cachexie extrêmement avancé. L'expérience clinique montre que beaucoup de lymphosarcomes bien différenciés, avec au moment du diagnostic une masse tumorale importante, se rencontrent chez des malades qui gardent, en dépit d'un certain amaigrissement et d'une asthénie, un état général relativement conservé. Il est rare de trouver un état aussi catastrophique.

2. Les antécédents personnels du malade révèlent l'apparition d'un cylindrome, il y a 10 ans. Celui-ci peut avoir donné lieu non seulement à une récurrence locale, ce qui est classique, mais aussi à des métastases à distance, en particulier pulmonaires et osseuses. Ce phénomène peut survenir après plusieurs années.

3. L'image radiologique nodulaire observée au niveau du sommet droit plaide plus pour une métastase d'une tumeur solide que pour une infiltration lymphomateuse.

4. Il faut également évoquer le peu d'efficacité clinique de la chimiothérapie. Les lymphosarcomes bien différenciés sont sensibles à la plupart des agents antimitotiques utilisés en hématologie. Le patient a reçu ici une

association puissante constituée d'Adriamycine®, d'Oncovin®, d'Endoxan® et de corticoïdes. Étant donné l'état clinique, ce traitement intensif peut avoir précipité l'exitus. Dans la grande majorité des cas, ce traitement est cependant bien toléré, et aboutit souvent à une régression rapide des masses et à un effet favorable sur les épanchements. Dans le cas qui nous occupe, il faut bien reconnaître que l'effet sur les masses palpées a été faible, et qu'il a été nul sur le volume des épanchements. On ne dispose cependant que d'une période d'observation d'une semaine après la fin de la chimiothérapie.

Quelle pourrait être la nature de l'affection surajoutée? Il peut bien entendu s'agir du cylindrome diagnostiqué antérieurement et de métastases de cette tumeur. On peut également envisager la possibilité d'une autre tumeur solide, par exemple digestive ou pulmonaire. En effet, dans les lymphosarcomes et particulièrement la leucémie lymphoïde chronique, il est fait état d'une incidence de 20 % de tumeurs solides, dont l'apparition est vraisemblablement favorisée par la déficience immunitaire. En plus d'une pathologie associée de type néoplasique, on peut également évoquer la coexistence d'une pathologie infectieuse, bien que l'apyrexie observée tout au long de l'hospitalisation ne plaide pas dans ce sens. Il faut cependant se rappeler que les complications infectieuses sont particulièrement fréquentes et redoutables chez ces patients, et qu'elles peuvent prendre un aspect différent de celui observé chez l'individu conservant une immunité normale. C'est ainsi qu'en fonction de l'image radiologique pulmonaire observée au niveau du sommet droit, on ne peut formellement exclure une complication tuberculeuse.

En résumé, le patient présente certainement un lymphosarcome. Bien que nous n'ayons aucun argument formel, nous ne pouvons cependant éliminer une pathologie supplémentaire, en particulier l'existence d'une tumeur solide.

*Importance de l'histologie dans le pronostic et l'attitude thérapeutique des lymphosarcomes*

Bien que la classification des lymphosarcomes soit complexe et en pleine évolution, il est

possible de distinguer au moins deux grandes catégories :

a) les lymphosarcomes à potentiel évolutif élevé,

b) les lymphosarcomes relativement peu agressifs.

Cette notion clinique, basée essentiellement sur l'histologie, conditionne à la fois le pronostic et l'attitude thérapeutique. *Ainsi, la qualité de l'interprétation anatomo-pathologique joue un rôle considérable dans l'avenir du patient.* Par exemple, certains lymphosarcomes de potentiel évolutif élevé (lymphosarcome lymphoblastique à cellules T) ont un génie évolutif analogue à celui des leucémies lymphoblastiques aiguës de mauvais pronostic rencontrées chez l'enfant. Ce type histologique de tumeur implique une *maladie généralisée* même si, au départ, elle semble se présenter sous une forme localisée. Par conséquent, le bilan d'extension ne sera pas ici aussi important que dans la maladie de Hodgkin pour déterminer l'attitude thérapeutique (économie des moyens de diagnostic). La dissémination rapide de la maladie dans le médiastin antérieur, le système nerveux central et la moelle hématopoïétique est prévisible. C'est elle qui conditionne l'attitude thérapeutique. Dès lors, le traitement s'inspirera des polychimiothérapies intensives utilisées dans les leucémies lymphoblastiques aiguës de mauvais pronostic, et une prévention cérébro-méningée sera nécessaire (grosses dépenses des moyens thérapeutiques).

Par contre, les lymphomes de potentiel évolutif réduit peuvent rester longtemps asymptomatiques. Ici, la survie n'est pas liée à la rémission complète comme c'est le cas pour les lymphosarcomes agressifs. Ces lymphomes sont souvent traités par une monochimiothérapie associée ou non aux corticoïdes. Eventuellement, ils sont justiciables d'une polychimiothérapie si la masse tumorale au départ est importante. Les complications observées sont surtout d'ordre immunologique. Il s'agit d'infections (à germes banals, BK, virus) en rapport avec la diminution immunitaire liée à la maladie, qui peut être elle-même aggravée par la chimiothérapie. Inversement, le tissu tumoral peut produire des anticorps anormaux, déterminant par exemple l'apparition d'un test de Coombs posi-

tif et d'une anémie hémolytique auto-immune. Enfin, la déficience immunitaire peut favoriser l'apparition de néoplasies secondaires. A la longue, le lymphome peut se transformer en une forme moins différenciée et plus agressive, qui échappe alors au contrôle de la chimiothérapie.

## ANATOMIE PATHOLOGIQUE

(J. Desoignies, J. Boniver)

A l'autopsie, le patient est cachectique, avec un œdème pulmonaire aigu, des épanchements pleuraux importants et deux ulcères chroniques du duodénum. On observe des adénopathies axillaires, trachéo-bronchiques, médiastinales et abdominales. Les ganglions de la grande courbure gastrique sont fusionnés en un bloc de 14 cm de long et de 6 cm de diamètre, adhérent à l'estomac et au pancréas ; les ganglions situés au pôle supérieur des reins forment, de chaque côté, une masse de 5 cm de diamètre. La rate est augmentée de volume (longueur 18 cm, largeur 10 cm, épaisseur 7 cm) et est parsemée de nodules tumoraux dont le plus gros atteint 7 cm de diamètre.

A l'examen microscopique, les moelles hématopoïétiques ne sont pas envahies, tandis que les ganglions lymphatiques et les nodules spléniques montrent des images de nécrose de coagulation massive et de fibrose post-chimiothérapiques où l'on ne peut identifier de façon formelle aucune cellule néoplasique (fig. 2). Ceci contraste avec l'aspect histologique de deux nodules de 2 cm de diamètre chacun, l'un situé au segment apical du lobe supérieur du poumon droit, l'autre entre le cuir chevelu et la boîte crânienne, au niveau d'une cicatrice de trépanation frontale gauche (fig. 3). Il s'agit de métastases du cylindrome lacrymal opéré douze ans auparavant, et leur aspect microscopique est tout à fait superposable à celui de la tumeur primitive, sans aucune image de nécrose ou de sclérose. On découvre enfin une troisième tumeur, bénigne celle-ci, un méningiome appendu à la partie postérieure de la lame criblée de l'ethmoïde.

Un diagnostic histopathologique précis des lymphomes est nécessaire pour le choix d'une attitude thérapeutique et pour l'évaluation d'un pronostic. L'histopathologiste confronté à un cas de lymphome « non hodgkinien » doit dis-

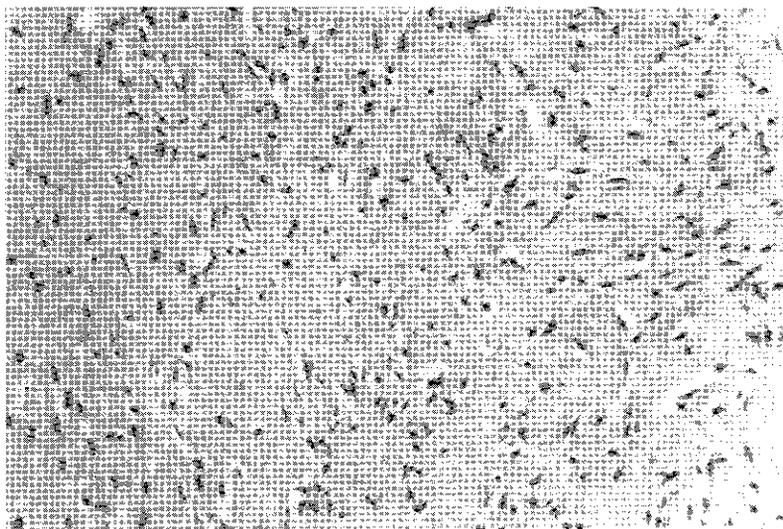


FIG. 2. Ganglion lymphatique prélevé à l'autopsie : nécrose et fibrose après chimiothérapie. Hématoxyline-éosine (200 ×).

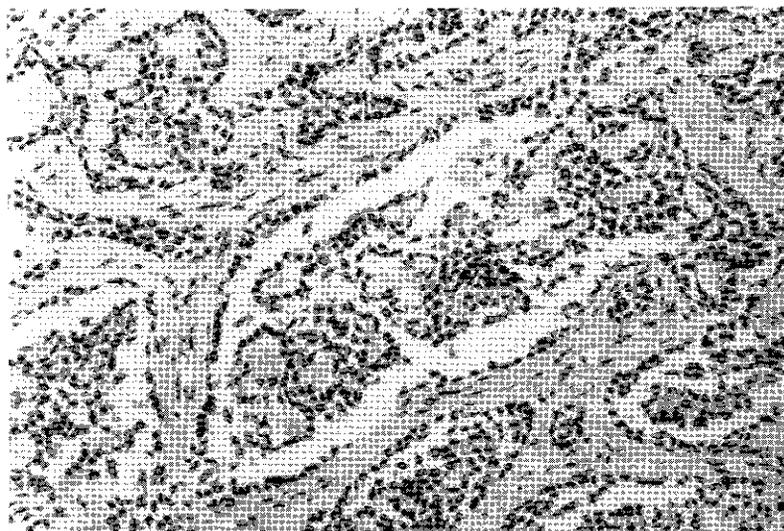


FIG. 3. Poumon d'autopsie : métastase de cylindrome d'une glande lacrymale. Hématoxyline-éosine (200 ×).

poser d'une classification fiable et reproductible dont les données peuvent être comprises et utilisées par le clinicien. Les diverses entités que l'on peut distinguer parmi les lymphomes non hodgkiniens se répartissent en deux groupes principaux selon que leur potentiel évolutif est faible (et dès lors leur pronostic est favorable) ou élevé (d'où un pronostic défavorable). L'attitude du clinicien sera totalement différente selon que l'on se trouve en présence d'un cas appartenant au premier ou au second de ces groupes.

La classification proposée par Rappaport était le plus souvent utilisée jusqu'à une époque récente. Elle tenait compte, d'une part, de l'aspect nodulaire ou diffus de la prolifération tumorale, et d'autre part, des caractères cytologiques des cellules tumorales, classées soit comme « lymphocytes bien ou peu différenciés », soit comme « histiocytes », soit enfin comme « cellules indifférenciées » (tableau I). Cette classification apporte des corrélations anatomo-cliniques satisfaisantes. Toutefois, il apparaît clairement à l'heure actuelle qu'elle ne repose pas sur des bases biologiques correctes ; elle fut d'ailleurs proposée à une époque où le système lymphoïde était mal connu.

TABLEAU I. *Classification des lymphomes non hodgkiniens* (RAPPAPORT, 1966)

Nodulaire ou diffus
Lymphocytaire, bien différencié
Lymphocytaire, peu différencié
Mixte (lymphocytaire-histiocytaire)
Histiocytaire
Indifférencié

Les recherches réalisées au cours des quinze dernières années sur les tissus lymphoïdes normaux et pathologiques ont permis d'aborder sous un jour nouveau la pathologie des lymphomes non hodgkiniens. Ces affections néoplasiques apparaissent comme des *proliférations malignes monoclonales* des cellules lymphoïdes qui se trouvent bloquées à l'une ou l'autre étape de différenciation ou de division qu'elles effectuent normalement au sein du système immunitaire. Ce concept nouveau a permis de proposer de nouvelles classifications, dont les

principales sont celles, d'une part, de Lukes et Collins (tableau II), et d'autre part, de Lennert. Cette dernière est utilisée à l'heure actuelle au Laboratoire d'Anatomie pathologique de l'Université de Liège. Avant d'en exposer les différents composants, il nous paraît utile de rappeler brièvement ses fondements physiologiques.

TABLEAU II. *Classification fonctionnelle des lymphomes non hodgkiniens* (LUKES et COLLINS, 1975)

- |   |
|---|
| I. Type cellulaire indéterminé  |
| II. Cellules T  |
| 1. mycosis fongoïde et syndrome de Sézary   |
| 2. à lymphocytes à noyau « convoluté »  |
| 3. sarcome immunoblastique des cellules T   |
| III. Cellules B   |
| 1. à petits lymphocytes (leucémie lymphoïde chronique)  |
| 2. à lymphocytes plasmocytoïdes   |
| 3. à cellules centro-folliculaires (folliculaire, diffus, folliculaire et diffus, fibrotique) |
| a) à petit noyau encoché  |
| b) à grand noyau encoché  |
| c) à petit noyau non encoché  |
| d) à grand noyau non encoché  |
| 4. sarcome immunoblastique des cellules B   |
| IV. Histiocytaire   |
| V. Non classés.   |

Comme les cellules des autres lignées hématopoïétiques, les cellules lymphoïdes dérivent de cellules souches multipotentielle qui, chez l'homme adulte, se trouvent principalement dans la moelle hématopoïétique et donnent naissance, entre autres, à des cellules souches unipotentielle lymphoïdes qui s'engagent soit dans la lignée T, soit dans la lignée B.

La *production des lymphocytes B* (B pour « bursodépendants », en raison de sa localisation dans la bourse de Fabricius chez les oiseaux) se fait essentiellement dans la moelle hématopoïétique où, par division, des *lymphoblastes* assurent la production de cellules qui se différencient en *petits lymphocytes*. Ceux-ci synthétisent des immunoglobulines. Les premières immunoglobulines décelables dans la lignée B sont des chaînes  $\mu$  dans le cytoplasme

des cellules les plus jeunes ; plus tard, on observe des IgM et des IgD sur la membrane cellulaire. Ces étapes de différenciation sont totalement indépendantes de la présence d'antigènes.

Les cellules lymphoïdes B migrent alors vers les « aires B » des tissus lymphoïdes périphériques, telles que les follicules lymphoïdes des ganglions et de la rate. Leur évolution ultérieure s'accompagne d'une diversification de l'expression des immunoglobulines de surface : on y trouve des lymphocytes contenant soit des IgM, soit des IgG, soit des IgE, soit des IgA et soit, enfin, des IgD. A ce niveau, chaque lymphocyte B ne peut synthétiser qu'un seul type d'immunoglobuline.

La réponse immunitaire de type humoral résulte de la mise en présence d'un antigène déterminé (bactérie, protéine) et du lymphocyte qui porte à sa surface des molécules d'immunoglobulines capables de reconnaître cet antigène. Ce contact entraîne une série de modifications phénotypiques du lymphocyte B qui aboutissent à la formation d'*immunoblastes* qui quittent le follicule lymphoïde pour migrer vers la région médullaire du ganglion. L'immunoblaste se divise et entreprend une synthèse d'immunoglobulines. Au sein de la médullaire du ganglion, il perd son activité mitotique et se transforme en *plasmocyte* qui produit et sécrète de grandes quantités d'immunoglobulines qui jouent le rôle d'anticorps vis-à-vis de l'antigène de départ.

A côté du plasmocyte, la stimulation antigénique induit la formation de lymphocytes B à mémoire, dont la morphologie est encore mal connue. Un nouveau contact avec l'antigène entraîne une réaction immunitaire secondaire qui se localise dans le centre germinatif du follicule lymphoïde. La cellule à mémoire, devenue un *centrocyte*, entreprend de multiples synthèses pour se transformer en *centroblaste* qui donnera naissance à des immunoblastes et à des plasmocytes. Cette réaction immunitaire humorale requiert la collaboration d'autres types cellulaires : certains lymphocytes T « helper » et « suppressor », des macrophages et des cellules accessoires, parmi lesquelles les cellules dendritiques des follicules lymphoïdes. Le résultat final de la réaction immunitaire de type humoral à la suite d'une stimulation par un

antigène déterminé, est la formation d'un ou de plusieurs clones de cellules productrices d'immunoglobulines capables de réagir spécifiquement avec l'antigène.

La *production des lymphocytes T* (T pour thymodépendants) débute dans la moelle hématopoïétique ; les précurseurs des thymocytes, appelés prothymocytes, migrent alors vers le thymus où, sous l'influence du « micro-environnement thymique » (cellules épithéliales et cellules histiocytaïres), ils acquièrent les caractéristiques des cellules T. Dans le cortex du thymus, ils prennent la forme de *lymphoblastes* qui se divisent une demi-douzaine de fois avant de se transformer en *petits lymphocytes*. Certains quittent le thymus et migrent vers les aires dites thymodépendantes des tissus lymphoïdes, telles la zone paracorticale des ganglions et les aires périartériolaires de la pulpe blanche de la rate.

Les lymphocytes T peuvent participer à la réaction immunitaire de type humoral : certains, appelés cellules « helper » (ou « inducer ») contribuent à la reconnaissance de l'antigène et à l'activation de lymphocytes B qui se transforment en plasmocytes ; d'autres, dénommés « suppressor », contrôlent la réaction immunitaire. La morphologie de ces lymphocytes « helper » ou « suppressor » est encore mal connue.

Certains antigènes (virus, parasites, cellules étrangères greffées, cellules tumorales) induisent le développement d'une réaction immunitaire de type cellulaire. Celle-ci débute au sein des aires thymodépendantes du tissu lymphoïde. Ici encore, des cellules accessoires, des lymphocytes T « helper » ou « suppressor », jouent un rôle important. Au cours de ces réactions, certains lymphocytes T se transforment en *immunoblastes T* qui se divisent et deviennent des lymphocytes cytotoxiques capables de détruire les cellules ou les micro-organismes porteurs de l'antigène. Les immunoblastes T ont une morphologie assez semblable à celle des immunoblastes B. La réponse immunitaire de type cellulaire aboutit également à la formation de lymphocytes T à mémoire qui présentent sans doute la morphologie de petits lymphocytes.

En conclusion, la production des lymphocytes et leur activation au cours des réactions



à caractères blastiques (lymphoblastes, centroblastes, immunoblastes) ont un potentiel évolutif élevé et un pronostic défavorable : il s'agit des lymphomes centroblastiques, des lymphomes lymphoblastiques et des lymphomes immunoblastiques. La plupart de ces tumeurs sont formées de cellules B ; de rares lymphomes ne montrent aucun marqueur spécifique des cellules T ou des cellules B. Par ordre de fréquence, les lymphomes se répartissent en lymphomes lymphocytiques du type leucémie lymphoïde chronique (20 à 25 %), lymphomes centrocytiques-centroblastiques (20 %), immunocytomes (10 %), lymphomes immunoblastiques (10 %) et les lymphomes centrocytiques (9 %).

La classification de Kiel paraît relativement satisfaisante : elle est en accord avec nos connaissances actuelles sur les cellules lymphoïdes et permet d'établir de bonnes corrélations anatomo-cliniques. Toutefois, elle comporte de nombreuses sous-classifications et, pour cette raison, se révèle quelquefois difficile à utiliser. Elle n'est d'ailleurs pas universellement admise. Certains pathologistes, particulièrement aux Etats-Unis d'Amérique, préfèrent la classification proposée par Lukes et Collins (tableau II). Dans l'espoir d'uniformiser l'attitude des pathologistes confrontés au choix d'une classification, le National Cancer Institute (Etats-Unis d'Amérique) a entrepris une étude sur une vaste échelle qui se réalise dans plusieurs centres hospitaliers. Les résultats ne sont pas encore publiés ; toutefois, une première classification de travail vient d'être proposée.

Pour notre part, nous utilisons à titre temporaire la classification de Kiel modifiée par Lennert. En outre, tous les lymphomes que nous étudions sont analysés en détail par différents groupes de notre Université : cliniciens (hématologues, radiothérapeutes, chirurgiens), anatomo-pathologistes (microscopie optique et électronique) et immunologistes.

#### APPENDICE

(C. Jardon-Jeghers, J. Boniver)

Nous décrivons ici brièvement les principales caractéristiques des différentes catégories de lymphomes non hodgkiniens. La terminologie

utilisée est celle de la classification de Kiel modifiée (tableau III). En outre, afin d'établir des corrélations avec des publications américaines, nous rappellerons les dénominations correspondantes dans les classifications de Rappaport (tableau I) et de Lukes et Collins (tableau II). Nous envisagerons successivement les lymphomes dérivés des cellules B, puis ceux dérivés des lymphocytes T, et enfin ceux dont les cellules ne possèdent aucun marqueur des cellules B ou T.

#### A. Les lymphomes non hodgkiniens dérivés des lymphocytes B

1. *Lymphomes malins lymphocytiques, type leucémie lymphoïde chronique* (synonymes : lymphomes lymphocytiques bien différenciés, selon Rappaport, lymphomes malins à petits lymphocytes, selon Lukes et Collins).

Les cellules tumorales dérivent probablement des lymphocytes B en formation dans la moëlle hématopoïétique et les tissus lymphoïdes. Il s'agit de petits lymphocytes typiques auxquels sont mêlés quelques lymphoblastes.

Le plus souvent, ces lymphomes présentent d'emblée un tableau de leucémie lymphoïde chronique. Selon certains auteurs, dans quelques cas, des lymphomes à point de départ localisé, sans envahissement médullaire ou sanguin, présentent le même type morphologique (Robb-Smith et Taylor, 1981).

Ces tumeurs représentent les lymphomes non hodgkiniens les plus fréquents (aux environs de 22-24 %) qui ont généralement un faible potentiel évolutif.

2. *Lymphomes malins centrocytiques* (synonymes : lymphomes malins lymphocytiques bien ou peu différenciés selon Rappaport, lymphomes malins à petites cellules centrofolliculaires à noyau encoché selon Lukes et Collins).

Les cellules tumorales dérivent des centrocytes qui appartiennent normalement aux centres germinatifs.

Les lymphomes centrocytiques consistent en une prolifération diffuse (rarement pseudonodulaire) de cellules de petite ou de moyenne taille à noyau encoché. Les mitoses sont assez fréquentes.

Les lymphomes malins centrocytiques représentent 9 % des lymphomes non hodgkiniens ; leur pronostic est moins bon que celui des lymphomes de type leucémie lymphoïde chronique ou de type centrocytique-centroblastique.

3. *Lymphomes malins centrocytiques-centroblastiques* (synonymes : lymphomes malins lymphocytiques peu différenciés ou mixtes ou histiocytiques nodulaires selon Rappaport ; lymphomes malins à petites et grandes cellules centrofolliculaires à noyau encoché selon Lukes et Collins).

Les cellules tumorales dérivent de l'ensemble des cellules du centre germinatif, c'est-à-dire des centrocytes et des centroblastes.

La prolifération est souvent nodulaire (en raison sans doute de l'origine centrofolliculaire du processus néoplasique) ; elle est composée de centrocytes et de centroblastes à noyau encoché. Parfois, certaines zones du ganglion sont atteintes de manière diffuse.

Les lymphomes centrocytiques-centroblastiques sont parmi les lymphomes non hodgkiniens les plus fréquents (20-22 %) ; généralement, ils ont un faible potentiel évolutif.

4. *Lymphomes malins centroblastiques* (synonymes : lymphomes malins lymphoblastiques ou indifférenciés, ou lymphocytiques peu différenciés, ou histiocytiques selon Rappaport ; lymphomes malins à grandes cellules centrofolliculaires à noyau encoché, selon Lukes et Collins).

Les cellules lymphomateuses sont des centroblastes.

Ces tumeurs peuvent être secondaires à un lymphome centrocytique-centroblastique ; parfois, elles sont primitives.

La prolifération lymphomateuse est nodulaire ou diffuse, d'aspect monomorphe ; elle est faite de centroblastes à noyau non encoché représentant 20 à 100 % des cellules tumorales. Un nombre variable de centrocytes et d'immunoblastes y sont mêlés.

Ces tumeurs sont assez rares (5 % des lymphomes non hodgkiniens). Leur potentiel évolutif est élevé.

5. *Lymphomes malins lymphoblastiques, Burkitt ou de type Burkitt*.

Les cellules tumorales dériveraient des centres germinatifs : soit des centroblastes, soit des

cellules blastiques normalement présentes en petit nombre dans les tissus lymphoïdes.

Il s'agit d'une prolifération de cellules de taille moyenne d'allure lymphoblastique ; leur cytoplasme est très basophile et contient des vacuoles lipidiques ; le noyau contient plusieurs nucléoles bien visibles. Le tissu tumoral est parsemé d'histiocytes (« starry sky »).

Cet aspect morphologique se retrouve dans les lymphomes de Burkitt observés en Afrique centrale et liés au virus d'Epstein-Barr ; il se voit également dans certains lymphomes lymphoblastiques chez des Non-Africains (type Burkitt).

6. *Lymphomes malins immunoblastiques* (synonymes : lymphomes malins histiocytiques ou réticulosarcomes selon Rappaport ; lymphomes malins immunoblastiques selon Lukes et Collins).

La prolifération tumorale atteint essentiellement les immunoblastes.

Dans certains cas, la prolifération d'immunoblastes est monomorphe ; dans d'autres, on reconnaît une différenciation plasmocytaire plus ou moins importante.

Ces lymphomes représentent environ 10 % de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens ; ils ont un potentiel évolutif élevé.

7. *Lymphomes malins plasmocytaires*.

On groupera sous ce vocable les tumeurs plasmocytaires à point de départ extramédullaire. Elles présentent les mêmes caractéristiques morphologiques que les myéloplasmocytomes.

Ces tumeurs sont rares (0,8 % des lymphomes non hodgkiniens) et présentent un potentiel évolutif faible.

8. *Lymphomes malins lymphoplasmocytaires ou lymphoplasmocytoïdes : immunocytomes*. (Synonymes : lymphomes malins lymphocytiques bien différenciés selon Rappaport, lymphomes malins lymphoplasmocytoïdes selon Lukes et Collins).

Il est difficile de définir à quel niveau de la séquence de différenciation des cellules B se produit la prolifération néoplasique. Lennert pense qu'il s'agit de la prolifération de cellules

B à mémoire et de leur différenciation partielle ou complète en plasmocytes.

Les tumeurs sont constituées d'une majorité de petits lymphocytes auxquels sont mêlés des plasmocytes (« immunocytomes lymphoplasmocytaires »), ou des cellules lymphoïdes présentant certaines caractéristiques des plasmocytes (« immunocytomes lymphoplasmocytoides »), ou encore des plasmocytes, des immunoblastes et des centroblastes (« immunocytomes polymorphes »).

Les immunocytomes représentent 16 à 18 % des lymphomes non hodgkiniens. Leur potentiel évolutif est faible ; toutefois, les immunocytomes polymorphes ont un pronostic plus défavorable.

### B. Les lymphomes non hodgkiniens dérivés des lymphocytes T

1. *Lymphomes malins lymphoblastiques* (synonymes : lymphomes malins lymphocytiques de type convoluté ou non, selon Lukes et Collins).

Les cellules tumorales dérivent probablement des lymphoblastes du thymus ; elles portent les marqueurs que présentent généralement les thymocytes.

Le thymus est infiltré par une prolifération diffuse souvent monotone de cellules rondes de taille moyenne et à cytoplasme peu abondant ; le noyau est parfois très échancré (cérrébriforme convoluté). Les nucléoles sont petits.

Ces tumeurs représentent moins de 1 % des lymphomes non hodgkiniens. Elles peuvent apparaître à tout âge. Elles sont le plus souvent observées au cours de la première ou de la deuxième décennie. Leur pronostic est mauvais.

#### 2. *Lymphomes malins lymphocytiques.*

Les cellules tumorales dérivent des lymphocytes T mûrs et portent donc les marqueurs de ces cellules.

a) *Leucémies lymphoïdes chroniques.* — Il s'agit d'une prolifération diffuse de petits lymphocytes souvent accompagnée d'une prolifération leucémique. C'est une affection rare, de bon pronostic.

b) *Type « T zone ».* — Le tissu tumoral est composé de lymphocytes T mûrs et d'immunoblastes T. Les cellules néoplasiques sont d'abord localisées aux aires thymodépendantes du tissu lymphoïde telles que la région paracorticale des ganglions. Ces lymphomes sont rares et ont un faible potentiel évolutif.

c) *Mycosis fongoïde et syndrome de Sézary.* — Les cellules lymphomateuses sont des lymphocytes T mûrs qui présentent des marqueurs de surface et les activités fonctionnelles des cellules « helper ». L'infiltration tumorale entreprend la peau. Elle est faite de cellules lymphoïdes petites et polymorphes auxquelles sont mêlées des cellules plus grandes, d'aspect variable (immunoblastes T). Dans les ganglions, on peut trouver des modifications non tumorales (lymphadénite dermatopathique). Les zones T du ganglion peuvent être également envahies par les cellules lymphomateuses. Dans le syndrome de Sézary, on rencontre en outre une dissémination leucémique. Ces affections sont rares et leur pronostic est bon.

#### 3. *Lymphomes malins immunoblastiques de type T.*

Les cellules tumorales sont des immunoblastes T ; la prolifération est diffuse et monomorphe. C'est une affection très rare, survenant chez les patients âgés, et de mauvais pronostic.

### C. Les lymphomes non hodgkiniens dérivés des cellules lymphoïdes ni T ni B

Il existe des tumeurs classées morphologiquement comme lymphomes lymphoblastiques ou immunoblastiques où l'on ne peut trouver aucun des marqueurs des cellules B et des cellules T. On peut imaginer que ces proliférations se développent soit à partir de cellules précurseurs (indifférenciées), soit à partir des cellules qui perdent leurs caractères de différenciation.

#### D. *La leucémie à tricholeucocytes (ou « hairy cell leukemia »)*

Il s'agit d'une prolifération de cellules qui présentent simultanément certains marqueurs des lymphocytes B et des monocytes. Leur nature exacte est encore controversée.

E. *Les réticulosarcomes vrais*

Le groupe des réticulosarcomes ou lymphomes histiocytiques de la classification de Rapaport a quasi complètement disparu à la suite de la découverte des marqueurs des cellules T et B sur les cellules tumorales.

Toutefois, il existe quelques rares tumeurs où l'on peut trouver quelques caractères de différenciation propres aux cellules du système histiocyttaire.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BERARD, C. W., JAFFE, E. S., BRAYLAN, R. C., MANN, R. B., NANBA, K. — Immunologic aspects and pathology of the malignant lymphomas. *Cancer*, 1978, **42**, 911-921.
2. GALTON, D. A. G., CATOVSKY, D., WILTSHAW, E. — Clinical spectrum of lymphoproliferative diseases. *Cancer*, 1978, **42**, 901-910.
3. LENNERT, K., Ed. — *Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease*. Springer-Verlag, Berlin, 1978.
4. LUKES, R. J., PARKER, J. W., TAYLOR, C. R., TINDLE, B. H., CRAMER, A. D., LINCOLN, T. L. — Immunologic approach to non-Hodgkin lymphomas and related leukemias. Analysis of the results of multiparameter studies of 425 cases. *Semin. Hemat.*, 1978, **15**, 322-351.
5. NATHWANI, B. N. — A critical analysis of the classification of non-Hodgkin lymphomas. *Cancer*, 1979, **44**, 347-384.
6. ROBB-SMITH, A. H. T., TAYLOR, C. R. — *Lymph. Node Biopsy. A Diagnostic Atlas*, Miller Heyden, London, 1981.
7. ROSENBERG, S. A. — Non-Hodgkin's lymphoma. Selection of treatment on the basis of histologic type. *New Engl. J. Med.*, 1979, **301**, 924-928.

\*

\*\*

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D<sup>r</sup> J. Boniver, Institut d'Anatomie pathologique, Rue des Bonnes Villes, 1, 4020 Liège.