

Diagnostiquer un lymphome malin (164)

Pr Antoine Thyss

Mars 2006 (mise à jour mars 2006)

1. Introduction

Les lymphomes malins regroupent d'une part la maladie de Hodgkin (MH) ou lymphomes hodgkiniens, et un ensemble polymorphe d'affections regroupées sous le nom de lymphomes malins non hodgkiniens (LNH). Ces maladies se rapprochent par leur nature (prolifération d'éléments lymphoïdes), leur tableau clinique dominé par l'existence d'adénopathies, une histoire naturelle proche. Ceci justifie des examens de bilans initiaux et des outils de classification en stades comparables.

2. Lymphomes hodgkiniens (Maladie de Hodgkin)

2.1. Epidémiologie

La maladie de Hodgkin représente 40 % des lymphomes malins avec une incidence standardisée estimée à 2,4/100 000 chez l'homme et 1,7/100 000 chez la femme en France où elle représente 0,24 % de la mortalité par cancer. Le taux de survie globale à 5 ans est supérieur à 75 %. Il existait classiquement une répartition bimodale pour l'âge de survenue avec un premier pic de fréquence prédominant entre 20 et 30 ans avec un sexe ratio H/F de 1/1 et un 2ème pic moins marqué au delà de 50 ans avec une nette prédominance masculine. L'hypothèse de deux affections différentes est émise par certain.

La cause de l'affection reste inconnue. De rares cas familiaux ont été rapportés ainsi que des sur-incidences dans des groupes (communautés, collègues...) sans démonstration d'un caractère transmissible.

Un lien épidémiologique existe dans certaines parties du monde avec des titres élevés d'anticorps contre le virus d'Epstein Barr (EBV) paraissant liés à une augmentation de l'incidence et avec dans certains cas la présence du génome d'EBV révélée par technique d'hybridation in situ au sein des cellules de Reed-Sternberg (cf infra). En tout état de cause EBV n'est qu'un cofacteur de la lymphomagenèse de la maladie de Hodgkin dont on sait maintenant que les cellules malignes dérivent de la lignée lymphoïde B avec présence de mutation des gènes des immunoglobulines.

2.2. Diagnostic clinique

La maladie de Hodgkin est une affection maligne ganglionnaire et l'aspect habituel est celui d'adénopathies isolées sur le plan symptomatique. Ces adénopathies sont fermes, non inflammatoires, non douloureuses, mobiles, d'évolution clinique lentement progressive sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

2.2.1. Localisation des adénopathies

Dans plus de 80 % des cas la maladie se manifeste par une atteinte ganglionnaire sus-diaphragmatique, 10 à 20 % des patients présentent des adénopathies limitées aux aires sous-diaphragmatiques.

Le médiastin antérieur est atteint dans environ 70 % des cas, les chaînes ganglionnaires cervicales ou sus claviculaires dans 65 % des cas, la chaîne axillaire dans environ 25 % des cas. L'association d'adénopathies sus claviculaires à une atteinte médiastinale chez un adulte jeune réalise la forme typique de la maladie de Hodgkin.

L'atteinte inguinale est plus rare (moins de 10 % des cas) et survient plus souvent chez un patient de plus de 50 ans avec un sex ratio M/F de 12/1.

Une polyadénopathie disséminée est peu fréquente de même qu'une atteinte de l'anneau de Waldeyer (amygdales palatines et linguales).

D'autres sites sont exceptionnellement révélateurs tels qu'une adénopathie épitrochléenne ou mésentérique.

2.2.2. Signes généraux

Environ 1/3 des patients présentent des signes systémiques. On retient comme significatifs l'existence d'un fébricule $\geq 38^\circ$ d'évolution chronique depuis au moins 7 jours, de sueurs nocturnes profuses ou d'un amaigrissement supérieur à 10 % du poids du corps en moins de 6 mois. Si l'un au moins de ces signes est présent, on peut parler de symptômes « B » aggravant le pronostic (A en l'absence de ces signes). Un prurit diffus, sans incidence pronostique peut également être présent.

2.2.3. Autres signes cliniques

Une splénomégalie peut être retrouvée dans environ 20 % des cas, parfois une hépatomégalie. D'autres signes plus exceptionnels peuvent être liés à une autre atteinte extra ganglionnaire (poumon, os, moelle osseuse).

2.3. Diagnostic histologique

Le diagnostic initial ne peut être fait que sur une biopsie ganglionnaire, même si une ponction cytologique a pu l'évoquer fortement. La biopsie doit être chirurgicale et retirer une adénopathie entière, le plus souvent au niveau cervical.

La cellule de Reed-Stenberg est classiquement indispensable au diagnostic de maladie de Hodgkin. Elle peut être très rare dans certains formes histologiques. On admet actuellement que la cellule de Reed-Sternberg est d'origine lymphoïde B et qu'elle est bien la cellule dont la prolifération est à l'origine de l'affection. La prise d'hydantoïne peut être responsable d'adénopathies d'aspect histologique similaires, régressives à l'arrêt du traitement.

2.3.1. Types histologiques

Selon la classification de Raï, en fonction du nombre de cellules de Reed Sternberg et du fond cellulaire associé, on distingue classiquement 4 sous-types histologiques.

Le type 2 ou sclérose nodulaire représente environ $\frac{3}{4}$ des cas survenant chez l'adulte jeune avec atteinte sus diaphragmatique limitée. Il est caractérisé par la présence de fibrose collagénique intra ganglionnaire.

Le type 3 à cellularité mixte correspond à 15-20 % des cas. Différents types cellulaires (polynucléaires, éosinophiles, neutrophiles, plasmocytes...) y coexistent. Il est le type le plus souvent associé à des signes B et à des stades disséminés.

Le type 1 à prédominance lymphocytaire avec rares cellules de Reed Sternberg représente moins de 5 % des cas. Pour certains, il s'agit d'une prolifération lymphoïde B de bas grade, distincte de la maladie de Hodgkin, avec une faible agressivité et un très bon pronostic. La classification OMS actuelles retient d'authentiques maladies de Hodgkin riches en lymphocytes avec des cellules de Reed Sternberg typiques.

Le type 4 à déplétion lymphocytaire est devenu exceptionnel depuis que l'utilisation d'anticorps monoclonaux a révélé que la majorité des cas ainsi diagnostiqués étaient en fait des LNH à cellules lymphoïdes T. Il s'agit généralement de formes avancées avec une maladie très évolutive.

La valeur pronostique qui était rattachée aux sous types histologiques a largement été gommée, notamment pour les types 2 et 3, par l'efficacité des thérapeutiques actuelles.

2.4. Bilan paraclinique

2.4.1. Examens biologiques

L'hémogramme recherche une leucocytose, parfois marquée dans les formes évolutives, avec souvent anémie normochrome. Une anémie hémolytique avec test de Coombs négatif est plus rare. Une accélération de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS) est souvent présente : elle est utilisée comme facteur de stratification pronostique dans de nombreux protocoles européens. Une élévation des phosphatases alcalines (en l'absence d'atteinte osseuse), ou une hypo albuminémie sont aussi des critères d'évolutivité.

2.4.2. Examens d'imagerie

L'évaluation de l'atteinte sus diaphragmatique se fait par la radio thoracique de face qui étudie le médiastin et mesure le rapport médiastino-thoracique au niveau de T4 : si ce rapport est supérieur à 0,33 il définit une forme « bulky » c'est-à-dire volumineuse, qui peut justifier un traitement particulier.

La tomодensitométrie (TDM) thoracique détaille au mieux les atteintes ganglionnaires médiastinales dans tous leurs sites et montre une éventuelle atteinte parachymateuse pulmonaire.

L'évaluation sous diaphragmatique abdominale et pelvienne se fait également par TDM. Cet examen recherche également une atteinte splénique, hépatique ou mésentérique.

L'échographie peut servir comme examen de « débrouillage » ou de surveillance notamment chez l'enfant et chez les patients minces.

La scintigraphie osseuse au technetium recherche des atteintes osseuses en cas de signes cliniques suspects (douleurs) ou en cas de forme très étendues plus souvent associées aux rares atteintes osseuses.

La scintigraphie au 18 FDG par tomographie d'émission de positron (TEP), couplée à une tomodensitométrie (TEP-TDM) paraît particulièrement intéressante dans la MH. Au diagnostic elle paraît l'examen le plus sensible pour montrer l'ensemble des sites atteints, permettant de classer 10 à 20% des cas dans un stade supérieur à celui défini par les moyens usuels. C'est également un examen très performant dans l'étude de la réponse au traitement.

La biopsie ostéo-médullaire ne retrouve que rarement une atteinte spécifique mais dont l'existence a un grand poids pronostique. Cet examen n'est pas systématique et doit être discuté en cas de forme disséminée ou très évolutive.

La biopsie hépatique ne sera pratiquée que pour confirmer une atteinte hépatique soupçonnée par la biologie ou l'imagerie.

2.5. Chirurgie diagnostique

Une laparotomie avec splénectomie a été largement utilisée pour préciser l'extension sous diaphragmatique. L'avènement de la TDM et surtout l'utilisation très large de la chimiothérapie, capable de stériliser de petites lésions sous diaphragmatiques non repérées par l'imagerie, ont permis de renoncer à ce type d'exploration

2.6. Classification anatomique

Depuis le début des années 70 une classification anatomique a été adoptée (classification dite de Ann Arbor, 1971) comportant 4 stades :

- Stade I : maladie limitée à une seule région ganglionnaire (une ou plusieurs adénopathies).
- Stade II : maladie étendue à 2 ou plusieurs régions ganglionnaires d'un même côté du diaphragme
- Stade III : maladie étendue aux chaînes ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme, pouvant s'accompagner d'une atteinte splénique.
- Stade IV : maladie associée à une atteinte spécifique extraganglionnaire, le plus souvent au niveau du poumon, du foie, ou des os.

Une atteinte extra-ganglionnaire au contact d'une atteinte ganglionnaire ne fait pas classer la maladie en stade IV mais fait ajouter la lettre E au stade concerné. La situation de ce type la plus fréquente est celle d'une atteinte parenchymateuse pulmonaire limitée, au contact d'adénopathies médiastinales volumineuses.

Les signes généraux font adjoindre la lettre A s'ils sont absents ou B si l'un au moins est présent, à cette classification en 4 stades.

3. Lymphomes malins non-hodgkiniens (LNH)

Les LNH sont un groupe hétérogène d'affections malignes qui surviennent habituellement au sein des tissus lymphoïdes tels que les ganglions lymphatiques, la rate, la moelle osseuse. Mais ils peuvent survenir dans pratiquement tous les tissus. Les localisations extra-ganglionnaires les plus fréquentes sont : le tube digestif (estomac, intestin grêle), la cavité buccale et le pharynx, la peau, le système nerveux central, les testicules.

3.1. Epidémiologie

L'incidence des LNH augmente régulièrement et est passé en vingt ans d'environ 8,5 à 16/100 000 dans les pays développés. Ils représentent environ 4,5 % des affections malignes. Le sex ratio H/F est de 1,5/1. L'âge médian de survenue est aux alentours de 62 ans même s'il existe des formes particulières qui surviennent préférentiellement chez l'enfant et chez l'adulte jeune (lymphome lymphoblastique et lymphome de Burkitt).

Certains facteurs étiologiques sont clairement identifiés mais ne concernent qu'une petite minorité des LNH :

- immunodépression sévère congénitale ou acquise (SIDA, traitement immunosuppresseurs pour greffe d'organe) ainsi que diverses pathologies auto-immunes
- forte incidence de LNH de Burkitt dans certaines régions d'Afrique associée à l'endémie paludienne et à l'exposition précoce au virus d'Epstein-Barr (EBV). Ceci ne concerne pas les cas européens des LNH de Burkitt.
- Lymphome/leucémie T associé à un rétrovirus, l'HTLV1, surtout décrit au Japon et dans les Caraïbes, exceptionnel en Europe.
- Rôle favorisant de l'infection chronique gastrique par *helicobacter pylori* dans la survenue à ce niveau de LNH du MALT (mucosae associated lymphoid tissue)).

L'augmentation régulière de l'incidence des LNH fait soupçonner, sans preuve décisive pour l'instant, le rôle des facteurs environnementaux (pesticides agricoles, dérivés de l'industrie chimique et pétrolière)

3.2. Diagnostic clinique

Les LNH sont extrêmement variables dans leur symptomatologie en fonction du type histologique et de son histoire naturelle propre et en fonction des différents sites anatomiques d'atteintes possibles. Nous décrirons les tableaux les plus caractéristiques dans le cadre de 2 grands types les plus fréquents : lymphomes de bas grade et lymphome de haut grade, puis nous décrirons rapidement quelques situations particulières. Une fièvre persistante supérieure à 38°, une perte de poids de plus 10 % ou des sueurs nocturnes profuses peuvent, comme dans la maladie de Hodgkin (cf supra), faire classer en B.

3.2.1. LNH de bas grade

Le signe le plus fréquent est l'existence d'adénopathies périphériques, indolores, souvent multiples, lentement progressives, avec parfois des épisodes de régression spontanée transitoire. Toutes les aires ganglionnaires peuvent être atteintes mais les adénopathies

cervicales sont les plus fréquentes. Les signes généraux B ou une atteinte extra ganglionnaire sont peu fréquentes initialement mais apparaissent souvent en fin d'évolution. Une splénomégalie est présente dans environ 40 % des cas, rarement isolée.

3.2.2. LNH « agressifs » (de grade intermédiaire et de haut grade)

La présentation clinique est plus variée. Si la majorité des cas se manifestent par une poly adénopathie, plus d'1/3 se révèlent par une manifestation liée à une atteinte extra ganglionnaire. Les signes généraux B sont présents au diagnostic dans environ 40 % des cas.

Le diagnostic ne peut être fait, sauf rares exceptions, que sur l'examen histologique d'une adénopathie ou d'un site extra ganglionnaire envahi. Le prélèvement devra systématiquement être réalisé dans des conditions permettant de réaliser également des techniques complémentaires (immunomarquage, cytogénétique, biologie moléculaire) qui sont indispensables à une caractérisation précise du type de LNH.

3.2.3. LNH transformés

Une évolution d'un LNH de bas grade vers un LNH de haut grade survient chez 30 à 60 % des patients au cours de l'évolution de LNH de bas grade. Ceci s'accompagne d'une évolutivité clinique plus rapide et doit être confirmé par une nouvelle ponction biopsique.

3.3. Classifications histo-pronostiques

Différentes classifications se sont succédées basées sur l'aspect des cellules lymphomateuses, leur taille, leur répartition diffuse ou nodulaire (« folliculaire ») au sein des adénopathies, et de plus en plus, le phénotype par immunomarquage ainsi que les anomalies en cytogénétique ou en biologie moléculaire. La classification actuellement la plus utilisée est la REAL (Revised European-American classification of Lymphoma) qui définit plus de trente entités différentes. Une classification très simplifiée, dite de « travail » (working formulation) a permis depuis 20 ans en pratique clinique de classer de manière utile le plus grand nombre de cas pour définir des prises en charge homogènes.

3.4. Facteurs pronostiques

3.4.1. L'extension de la maladie

C'est un facteur pronostique essentiel. On utilise la même classification d'Ann Arbor que dans la maladie de Hodgkin (cf supra) qui est cependant moins bien adaptée. Une atteinte extra-ganglionnaire est à rechercher systématiquement, tout particulièrement une atteinte ostéo-médullaire par biopsie et pour les LNH agressifs une atteinte méningée par étude du LCR.

3.4.2. Le type histologique

C'est un facteur pronostique majeur. Certains types de LNH de bas grade peuvent avoir une évolution tranquille pendant des années avec un traitement minime ou sans traitement. A l'opposé certaines formes de LNH agressifs mettent en jeu le pronostic vital à très court terme et nécessitent un traitement « en urgence ».

3.4.3. Facteurs pronostiques biologiques

Les lacta-déshydrogénases (LDH) sont ici le principal critère : tout se passe comme si leur taux reflétait la masse et l'évolutivité des lésions. Il s'agit d'un paramètre agissant comme une variable continue mais en pratique on classe entre taux de LDH inférieur ou supérieur à la normale. La bêta microglobuline sérique $\beta 2m$ est aussi un bon reflet de la masse tumorale, notamment pour les LNH de bas grade, mais n'est pas utilisée en pratique clinique.

3.4.4. L'index pronostique international (IPI)

L'IPI a été mis au point pour les LNH agressifs. Il utilise 5 critères simples pour définir des sous groupes de pronostic distincts, à traiter de manière homogène.

Les 5 critères retenus sont :

- l'âge (≤ 60 ans versus > 60 ans)
- les LDH ($\leq N$ vs $> N$)
- le « *performance status* » reflétant l'état général (0-1 vs 2-4)
- le stade d'Ann Arbor (≤ 2 vs > 2)
- le nombre d'atteintes extra-ganglionnaires (≤ 1 vs > 1)

Cet IPI apparaît également utilisable pour les LNH de bas grade et dans certaines variétés particulières de LNH.

3.5. Bilan lors du diagnostic

Lors du diagnostic d'un LNH les examens suivants seront à réaliser.

3.5.1. Examen clinique

Un examen précisant notamment l'existence, le site et la taille précise des adénopathie(s) périphérique (s), d'une splénomégalie, d'une hépatomégalie.

La recherche de la présence de signes généraux : fébricule persistant, sueurs profuses, amaigrissement de plus de 10 %

Recherche de signes compressifs (oedèmes) ou d'atteinte du système nerveux central (paralysie des paires crâniennes par exemple).

3.5.2. Examens biologiques

- hémogramme à la recherche d'une cytopénie par envahissement médullaire ou de la présence de cellules lymphomateuses circulantes
- biopsie ostéo-médullaire iliaque à la recherche d'une infiltration médullaire
- dosage de LDH
- dosage de la bêta 2 microglobuline sérique pour les LNH de bas grade
- sérologie VIH, de principe, en raison de l'association possible infection VIH/LNH
- examen du LCR en cas de forme histologique particulière à haut risque d'atteinte du SNC ou de signe neurologique.

3.5.3. Imagerie

- bilan des adénopathies profondes par tomодensitométrie thoracique et abdomino-pelvienne. L'échographie peut être un appoint pour les aires ganglionnaires périphériques ou peut parfois être suffisante pour le bilan rétropéritonéal chez l'enfant ou les sujets minces.
- imagerie orientée complémentaire, en fonction du tableau clinique
- endoscopie oesogastrique en cas d'atteinte de la sphère ORL (anneau de Waldeyer) en raison de la fréquence de l'association des atteintes gastriques à une atteinte ORL.
- comme pour la MH, la scintigraphie au 18 FDG couplée à la tomодensitométrie (TEP-TDM) est un examen récent qui permet un bilan d'extension très complet. Sa place exacte n'est pas encore définie. La fixation des lésions paraît plus intense dans les LNH de haut grade que dans ceux de bas grade

3.6. Entité histo-cliniques particulières

3.6.1. LNH de l'enfant et de l'adolescent

3.6.1.1. Lymphome de Burkitt européen

C'est la forme de LNH la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent. La présentation la plus fréquente est celle d'une masse abdominale avec occlusion. L'évolution clinique est extrêmement rapide avec un risque très élevé d'atteinte médullaire osseuse ou du système nerveux central, à rechercher systématiquement au diagnostic par étude du LCR. Le diagnostic cytologique est souvent suffisant. Une translocation impliquant des gènes des immunoglobulines et le proto-oncogène c-myc est présent dans la majorité des cas : translocation t (8 ; 14) le plus souvent (80 %), ou plus rarement t (2;8) ou t (8;22).

3.6.1.2. Lymphome lymphoblastique T

Cette variété touche surtout l'adolescent et l'adulte jeune. Une masse médiastinale antérieure est le souvent présente et un envahissement médullaire osseux est fréquent. Il existe en fait un continuum entre cette entité et la leucémie aiguë lymphoblastique T avec des cellules ayant les mêmes caractéristiques biologiques. Le traitement des LNH T et des LAL T est d'ailleurs similaire. L'atteinte méningée est à rechercher systématiquement au diagnostic par étude du LCR.

3.6.2. *Lymphome de l'anneau de Waldeyer*

Localisation : amygdales palatines, cavum et amygdale linguale.

Il s'agit de LNH B dont l'histoire naturelle et le traitement rejoint celui des LNH ganglionnaire de stade comparable. La séméiologie, à type de dysphagie le plus souvent, est liée à la localisation anatomique. Une atteinte gastrique associée est à rechercher systématiquement.

3.6.3. *Lymphome gastrique*

Il s'agit de la localisation la plus fréquente des LNH extraganglionnaires.

Dans la majorité des cas il s'agit d'une prolifération lymphoïde B initialement de bas grade associée à l'infection chronique par *helicobacter pylori* et pouvant régresser après éradication de ce germe par antibiothérapie. Ce type de lymphome a permis de définir l'entité des lymphomes de type MALT (mucosae associated lymphoid tissue) qui se développent dans divers épithélium : tube digestif mais aussi bronches, thyroïde, glandes lacrymales, glandes salivaires. La pathogénie de ces lymphomes implique le plus souvent une infection chronique ou une pathologie auto-immune touchant l'organe en cause.

Dans le cas des LNH gastriques la symptomatologie initiale est banale, non spécifique, de type dyspeptique ou pseudo-ulcéreuse. L'aspect endoscopique est celui d'une gastrite à gros plis ou d'ulcérations multiples. Le diagnostic repose sur les biopsies endoscopiques multiples et profondes. L'écho-endoscopie sous anesthésie générale fait au mieux l'évaluation de la profondeur de l'atteinte de la paroi gastrique et de la présence d'adénopathies péri-gastriques. Les formes de haut grade peuvent compliquer un LNH de type MALT ou être diagnostiquée d'emblée. Les autres types de LNH du tube digestif sont plus rares, qu'il s'agisse de LNH du grêle ou du colon compliquant une affection inflammatoire chronique du tube digestif (maladie de Chron, maladie coeliaque) ou des très rares LNH T du tube digestif.

3.6.4. *Lymphomes primitif du système nerveux central (hors SIDA)*

Il s'agit toujours de LNH B de haut grade. L'âge médian de survenue est supérieur à 60 ans. La symptomatologie dépend du site d'atteinte, souvent multifocal et péri-ventriculaire : syndrome d'hypertension intracrânienne ou déficitaire le plus souvent. Le diagnostic repose sur la biopsie neurochirurgicale souvent par stéréo-chirurgie.

3.6.5. *Lymphomes primitifs du testicule*

Ils ne représentent qu'environ 1% des LNH mais c'est la cause la plus/fréquente d'atteinte tumorale testiculaire après 60 ans. Il s'agit de LNH B de haut grade. La symptomatologie se limite à l'augmentation isolée du volume d'un testicule. Une atteinte méningée concomitante ou secondaire est fréquente et doit être recherchée systématiquement par examen du LCR. Une atteinte controlatérale secondaire survient spontanément dans environ 10 % des cas.

3.6.6. Lymphomes cutanés

3.6.6.1. Les LNH T sont les plus fréquents des LNH cutanés

Ils sont surtout représentés par le mycosis fungoïde et le syndrome de Sezary qui en est la forme disséminée avec atteinte ganglionnaire et/ou systémique. Le mycosis fungoïde se présente sous formes de plaques erythémateuses plus ou moins infiltrées, très prurigineuses, parfois ulcérées, évoluant vers une dissémination à tout le revêtement cutané (« homme rouge »). Il apparaît le plus souvent entre 40 et 60 ans avec un sex ratio H/F de 2/1.

3.6.6.2. Lymphomes B cutanés primitifs

Récemment isolés, il s'agit d'affections le plus souvent indolentes, se manifestant par des nodules violacés, des tumeurs ou des plaques infiltrées limitées dans la très grande majorité des cas à un seul territoire : tronc (et notamment le dos), extrémité céphalique et chez les sujets âgés au niveau des jambes. Une évolution vers une forme disséminée est rare.

3.6.7. LNH au cours des infections liées au virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

L'incidence des LNH au cours de l'infection par le VIH est multipliée par 60-100 par rapport à la population générale. La survenue d'un LNH est un critère de passage en stade SIDA. Le LNH survient généralement à un stade d'immuno-suppression sévère. Il s'agit presque toujours de LNH B de haut grade.

Cliniquement il s'agit dans 70-90 % des cas de stade IV par atteinte extra-ganglionnaire, notamment du tube digestif et du système nerveux central, mais des localisations variées et atypiques sont possibles.

L'atteinte cérébrale isolée est la plus fréquente. Sa symptomatologie neurologique dépend de la localisation des lésions. Le diagnostic peut être évoqué par l'aspect en tomodynamométrie ou en IRM, dans le contexte de l'infection HIV mais le diagnostic avec une toxoplasmose cérébrale peut être très difficile. La biopsie reste indispensable au diagnostic de certitude.

4. « Working Formulation » à usage clinique

Faible malignité

- A petits lymphocytes
LLC
Lymphoplasmocytoïde
- B folliculaire à petites cellules
- C folliculaire mixte, à petites et grandes cellules

Malignité intermédiaire

- D folliculaire à grandes cellules
- E diffus à petites cellules clivées
- F diffus mixte, à petites et grandes cellules
- G diffus à grandes cellules clivées ou non clivées

Malignité élevée

- H grandes cellules immunoblastiques
- I lymphoblastique
- J à petites cellules non clivées

Divers

- Composite
- Mycosis fongoïde
- Histiocytique
- Plasmocytome extra-médullaire
- Inclassable
- Autres

5. Revised European-American Lymphoma

Lymphomes indolents

Cellules B

B LLC, lymphome lymphocytaire à petites cellules B
immunocytome
lymphome du centre folliculaire, folliculaire (grade 1 et 2)
lymphome à cellules B de la zone marginale
leucémie à tricholeucocytes
plasmocytome et myélome

Cellules T

leucémie à grand lymphocyte granuleux
leucémie ou lymphome à cellules T matures
mycosis fungoïde, syndrome de Sezary

Lymphomes modérément agressifs

Cellules B

leucémie prolymphocytaire à cellules B
lymphome du manteau
lymphome du centre folliculaire, folliculaire (grade 3)

Cellules T

T LLC, leucémie prolymphocytaire
lymphome et leucémie (chronique) à cellules T matures
lymphome angiocentrique
lymphome angio-immunoblastique

Lymphomes agressifs

Cellules B

lymphome diffus à grandes cellules B

Cellules T

lymphome périphérique à cellules T, non spécifique
lymphome intestinales à cellules T
lymphome anaplasique à grandes cellules
lymphome ou leucémie à cellules T mature (aigus ou lymphomateux)

Lymphomes hautement agressifs

Cellules B

lymphome, leucémie lymphoblastique à cellules B non matures
lymphome de Burkitt
lymphome de haut grade à cellules B, Burkitt-like

Cellules T

lymphome, leucémie lymphoblastiques à cellules T non matures

Maladie de Hodgkin

à prédominance lymphocytaire
autres